

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NANO BOYUTLU ÇİNKO OKSİT VE TİCARİ İNERT CAM
KATKILI NANO HİDROKSİAPATİT BİYOKOMPOZİTLERİNİN
ÜRETİMİ, BİYOAKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ VE
MİKROYAPININ İNCELENMESİ**

BÜŞRANUR YILDIRIM

KOCAELİ, 2023

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NANO BOYUTLU ÇİNKO OKSİT VE TİCARİ İNERT CAM
KATKILI NANO HİDROKSİAPATİT
BİYOKOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ,
BİYOAKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ VE
MİKROYAPININ İNCELENMESİ
BÜŞRANUR YILDIRIM

Doç. Dr. Nermin DEMİRKOL

Danışman, Kocaeli Üniv.

.....

Prof. Dr. Arif ÖZKAN

Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

.....

Prof. Dr. Bekir KARASU

Jüri Üyesi, Eskişehir Teknik Üniv.

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 27.01.2023

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez/proje çalışmada,

- Bu tezin/projenin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu,
- Çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı,
- Bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi,
- Bu çalışmanın Kocaeli Üniversitesi'nin abone olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun olduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Tezin/Projenin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez/proje çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

☒ Bu tez/proje çalışmasının herhangi bir aşaması hiçbir kurum/kuruluş tarafından maddi/alt yapı desteği ile desteklenmemiştir.

☐ Bu tez/proje çalışması kapsamında üretilen veri ve bilgiler tarafından no'lu proje kapsamında maddi/alt yapı desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Büşranur YILDIRIM

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/projemin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda belirtilen koşullarla kullanıma açma izninin Kocaeli Üniversitesi'ne verdiğimi beyan ederim. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin/projemin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanımı bana ait olacaktır. Tezin/projenin kendi özgün çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin/projenin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim. Yükseköğretim kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/ Kocaeli Üniversitesi Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- ☐ Enstitü yönetim kurulu kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- ☐ Enstitü yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir.
- ☒ Tezim/projem ile ilgili gizlilik kararı verilmemiştir.

Büşranur YILDIRIM

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Geçmişten günümüze yapılan tüm çalışmaların oluşturduğu bilgi birikimi bizlere biyomalzemelerin; doku yaralanmaları, hastalıkların tedavisi, kemik hasarları, cerrahi operasyonlar, implantasyonlar gibi birçok tıbbi alanda hayati öneme sahip olduğunu ve her daim gelişmeye açık bir çalışma alan olduğunu ortaya koymuştur.

Bu kabuller doğrultusunda nano kompozit malzemelerin üretimi ve karakterizasyonu çalışmalarında katkılarını esirgemeyen, çalışmam için uygun koşulları oluşturan ve her zaman birikimleriyle önümü aydınlatan değerli hocam Doç.Dr. Nermin DEMİRKOL' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kompozitlerin üretimi sırasında bana laboratuvarında çalışma fırsatı tanıyan Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nden Doç. Dr. Rıdvan YAMANOĞLU'na ve yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. İsmail YAVUZ'a teşekkür ederim. XRF analizlerindeki desteği için Kale Seramik Uzman Ar-Ge Mühendisi Uğur TAŞKIRAN' teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca her zaman sabırla yanımda olan eşim Gökay YILDIRIM'a, eğitim hayatım süresince her daim destekçim olan annem Sera YILDIZ, babam Abdurrahman YILDIZ'a ve kendimi yetiştirmemde maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ablalarım Esra YILDIZ ve Habibe YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi 6 Şubat depremlerinde hayatını kaybetmiş tüm yakınlarıma ithaf ederim.

Şubat-2023

Büşranur YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Biyomalzeme	2
2.2. Biyomalzemelerin Özellikleri.....	4
2.2.1. Biyouyumluluk	4
2.2.2. Biyoaktivite.....	5
2.2.3. Biyoinertlik	6
2.2.4. Korozyon (Yenim) Direnci	7
3. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI	10
3.1. Metalik Biyomalzemeler.....	10
3.2. Polimerik Biyomalzemeler	17
3.3. Kompozit (Karma) Biyomalzemeler	19
3.4. Seramik Biyomalzemeler.....	24
3.4.1. Oksit Biyoseramikler	28
3.4.2.1. Hidroksiapatitler.....	35
3.4.2.2. Tri Kalsiyum Fosfat	39
3.4.3. Cam ve Cam Seramikleri.....	40
3.5. Nano Boyutlu Kompozit Biyomalzemelerin Literatürdeki Örnekleri	42
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	48
4.1. Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri	48
4.1.1. Ticari Sentetik Nano Hidroksiapatit (nCSHA)	48
4.1.2. Nano Çinko Oksit (nZnO)	49
4.1.3. Nano Ticari İnert Cam(nCIG)	52
4.2. Kompozit Karışımlarının Hazırlanması.....	52
4.3. Karışımların Sinterlenmesi	55
4.4. Yoğunluk Değerlerinin Belirlenmesi.....	57
4.5. Mikrosertlik Değerlerinin Belirlenmesi	58
4.6. Basma Testi İle Mukavemet Değerlerinin Belirlenmesi.....	58
4.7. Mikroyapı İncelemeleri.....	58
4.7. X- Işını Kırınım Analizi.....	59
4.8. <i>İn Vitro</i> Biyoaktivite Analizi İçin Yapay Vücut Sıvısının (YVS) Hazırlanması.....	59
5. DENEYSEL SONUÇLAR	62
5.1. Mikroyapısal, Fiziksel ve Mekanik Analiz Sonuçları	62
5.2. <i>İn Vitro</i> Biyoaktivite Analizlerinin Sonuçları	67
5.2.1. İnce Film FTIR Analizi	67
5.2.2. <i>İn vitro</i> Biyoaktivite Testleri Sonrası Mikroyapı İncelemeleri.....	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR.....	71

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	80



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyomalzemeler.....	3
Şekil 3.1. Metalik aygıtların ve biyomalzemelerin insan vücudunda kullanımı.....	12
Şekil 3.2. Co-Cr İçeren kalça implantasyon malzemesi	16
Şekil 3.3. İnsan vücudunda biyomalzeme olarak kullanılan seramikler.....	26
Şekil 3.4. Biyoseramiklerin bağıl reaktivitelerine göre sınıflandırılması.....	26
Şekil 3.5. Zirkonyadan üretilmiş biyomalzemeler.....	29
Şekil 3.6. Kalsiyum fosfat kaynaklı biyomalzeme örnekleri.....	34
Şekil 3.7. Hidroksiapatitin kristal yapısı.....	36
Şekil 3.8. Hidroksiapatitin atomik konumlanması.....	37
Şekil 3.9. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerinin insan vücudunda uygulandığı bölgeler.....	41
Şekil 4.1. nCSHA tozuna ait SEM görüntüleri.....	48
Şekil 4.2. nZnO tozuna ait SEM görüntüleri.....	50
Şekil 4.3. nZnO tozuna ait XRD analizi sonuçları.....	50
Şekil 4.4. nZnO tozuna ait EDS analizi sonuçları.....	51
Şekil 4.5. Hazırlanan karışımların jet değirmen ile karıştırılması.....	53
Şekil 4.6. nCSHA-10ZnO karışımına ait XRD sonuçları.....	54
Şekil 4.7. nCSHA-10CIG karışımına ait XRD sonuçları.....	54
Şekil 4.8. Sinterleme cihazına yerleştirilmiş kalıbın görüntüsü.....	56
Şekil 4.9. Sinterleme işlemine ait süreç.....	56
Şekil 4.10. Arşimet terazisi ile yoğunluk tespiti.....	57
Şekil 4.11. Jeol Jsm-6060L marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu.....	58
Şekil 4.12. Rigoku marka X- ışını difraktometresi.....	59
Şekil 4.13. YVS içerisinde tutulan numunelerin düzeneği.....	61
Şekil 5.1. Numunelere ait yoğunluk değerleri.....	62
Şekil 5.2. Numunelere ait basma mukavemeti değerleri.....	63
Şekil 5.3. Numunelere ait Vickers sertliği değerlerinin bulunduğu grafik	64
Şekil 5.4. 760 °C’ de sinterlenmiş nCSHA-10ZnO kompozitine ait XRD grafiği	65
Şekil 5.5. 760 °C’ de sinterlenmiş nCSHA-10CIG kompozitine ait XRD grafiği	65
Şekil 5.6. 760 °C’ de sinterlenmiş nCSHA-10ZnO kompozitine ait SEM Görüntüleri	66
Şekil 5.7. 760 °C’ de sinterlenmiş nCSHA-10CIG kompozitine ait SEM görüntüleri	66
Şekil 5.8. İnce film FTIR analizi sonucu.....	67
Şekil 5.9. 2 hafta (a) ve 4 hafta (b) YVS’de bekletilen nCSHA-10ZnO kompozitine ait 3000X büyütme SEM görüntüleri	68

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İmplant doku arayüzeyinde oluşan tepkimeleri belirleyen faktörler.....	6
Tablo 2.2. Kemik, dişler ve bazı biyomalzemelerin özellikleri.....	8
Tablo 3.1. İmplantasyon amacıyla kullanılan 4 grup sentetik malzemenin temel özellik ve uygulamaları	10
Tablo 3.2. Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları.....	12
Tablo 3.3. Metal biyomalzemelerin ve kortikal kemiğin bazı mekanik özelliklerinin kıyaslanması	14
Tablo 3.4. %99.7 saflık değerindeki alüminanın mekanik özellikleri.....	29
Tablo 3.5. Zirkonyanın mekanik özellikleri.....	30
Tablo 3.6. Farklı miktarlarda Ca / P mol oranı bulunduran kalsiyum fosfat türleri ve formülleri	31
Tablo 4.1. nHA tozuna ait XRF analizi sonuçları.....	49
Tablo 4.2. Nano ticari inert camın (nCIG) kimyasal analiz sonucu.....	52
Tablo 4.3. Kullanılacak kompozitlerin içerikleri ve kodları.....	53
Tablo 4.4. 1000 ml, 1.5X YVS hazırlanırken kullanılan bileşiklerin kullanım sıraları, formülleri ve kullanım miktarları	60
Tablo 5.1. Numunelere ait yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers sertliği değerleri	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HV	: Vickers ölçeğinde sertlik değeri
mm	: Milimetre
MPa	: Mega Paskal
nm	: Nanometre
sa	: Saat
µm	: Mikrometre

Kısaltmalar

ağ.	: Ağırlıkça
Ca/P	: Kalsiyum/ Fosfor Oranı
Co	: Kobalt
CIG	: Ticari İnert Cam
CP	: Kalsiyum Fosfat
Cr	: Krom
CSHA	: Ticari Sentetik Hidroksiapatit
Dk.	: Dakika
Gpa	: Giga Paskal
HA	: Hidroksiapatit
HDPE	: High Density Poly Etilen (Yüksek Yoğunlukta Polietilen)
ISO	: International Organization for Standardization (Uluslararası Standart Örgütü)
Mg	: Magnezyum
Mo	: Molibden
M.Ö	: Milattan Önce
MPa	: Mega Paskal
M.S	: Milattan Sonra
nHA	: Nano Hidroksiapatit
nMgO	: Nano Magnezyum Oksit
nNb2O5	: Nano Niyobyum Penta Oksit
PMMA	: Poli Metil Meta Akrilat
SBF	: Simüle Edilmiş Vücut Sıvısı
SEM	: Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
SS	: Stainless Steel (Paslanmaz Çelik)
TCP	: Tri Kalsiyum Fosfat
TF-FTIR	: İnce Film Infrared
Ti	: Titanyum
XRD	: X-ray Diffraction (X-ışını Kırınımı)
XRF	: X-ışını Floresans
YVF	: Yapay Vücut Sıvısı
ZnO	: Çinko Oksit

NANO BOYUTLU ÇİNKO OKSİT VE TİCARİ İNERT CAM KATKILI NANO HİDROKSİAPATİT BİYOKOMPOZİTLERİNİN ÜRETİMİ, BİYOAKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ VE MİKROYAPININ İNCELENMESİ

ÖZET

Genelde biyomalzeme olarak kullanılan bir malzemeden; implante edildiği dokunun malzeme mekanik özelliklerine benzer olması (mukavemet, aşınma direnci, mekanik bütünlük ve uyumluluk), kimyasal etkileşimlere inert olması, pıhtılaşma, enfeksiyon, korozyon vs. olumsuzluklar oluşturmaması, doku ile arasında uyumluluk ve biyolojik bütünlük sağlanması beklenmektedir. Yaygın olarak kullanılan hidroksiapatitler, biyouyumlulukları, biyoaktiflikleri ve doğal kemiğe benzeyen yapısıyla sıkça tercih edilmektedir. Ancak düşük mekanik özellikleriyle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu çalışmada ticari nano hidroksiapatite (nCSHA), nano çinko oksit (nZnO) ve ticari nano inert cam (nCIG) katkılanarak mekanik özelliklerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Ağ. %90 nHA- ağ. %10 nZnO (nCSHA-10ZnO) ve ağ. %90 nHA- ağ. %10 nCIG (nCSHA-10CIG) kompozitleri jet değirmen ile 4 saat boyunca karıştırılarak hazırlanmış sonrasında kompozitler hot pres sinterleme cihazı ile 760 °C'de 30 dk boyunca sinterlenmiştir. Kompozitlerin mekanik ve mikroyapılarına ait özellikler araştırılmıştır. Mekanik ve fiziksel özellikler araştırılırken kompozitlerin yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik (HV) değerleri tespit edilmiştir. Mikroyapısal karakterizasyon yapılırken X- ışını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Biyoaktivite tespiti için yapay vücut sıvısı hazırlanmış, kompozitler 2 ve 4 hafta süresince bu sıvıda bekletilmiştir. Ticari nano hidroksiapatite, nano çinko oksit katkısı yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri açısından olumlu sonuçlar vermiştir. Ağ. %90 nHA- ağ. %10 nZnO (nCSHA-10ZnO) kompozitinin yoğunluk değeri 2,93 g/cm³ olarak, basma mukavemeti değeri 127 MPa, Vickers 380 HV olarak ölçülmüştür. Ancak biyoaktivite testlerinde ticari inert cam katkılanan numune daha olumlu sonuçlar vermiştir. YVS'de 4 hafta bekletilen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitleri üzerinde oluşan apatit tabakasının kalınlıkları sırasıyla 65 ve 82 µm olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoaktivite, Mekanik Özellikler, Nano Çinko Oksit, Nano Hidroksiapatit, Nano İnert Cam.

PRODUCTION OF NANO-SIZED ZINC OXIDE AND COMMERCIAL INERT GLASS DOUBLED NANO HYDROXYAPATITE BIOCOMPOSITES, DETERMINATION OF THEIR BIOACTIVITIES AND INVESTIGATION OF THE MICROSTRUCTURE

ABSTRACT

A material generally used as a biomaterial; Similar to the material mechanical properties of the implanted tissue (strength, abrasion resistance, mechanical integrity and compatibility), inertness to chemical interactions, coagulation, infection, corrosion, etc. It is expected that it will not cause adverse effects, compatibility with the tissue and biological integrity will be ensured. Widely used hydroxyapatites are frequently preferred due to their biocompatibility, bioactivity and structure resembling natural bone. However, it has a limited usage area due to its low mechanical properties. In this study, it was aimed to improve the mechanical properties by doping nano commercial nano hydroxyapatite (nCSHA), nano zinc oxide (nZnO) and commercial nano inert glass (nCIG). 90 wt%- 10 wt% nZnO (nCSHA-10ZnO) and 90 wt.% nHA- 10 wt.% nCIG (nCSHA-10CIG) composites were prepared by mixing with a jet mill for 4 hours, then the composites were sintered with a hot press sintering device at 760 °C for 30 minutes. The mechanical and microstructure properties of the composites were investigated. While investigating the mechanical and physical properties, the density, compressive strength and Vickers microhardness (HV) values of the composites were determined. X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscopy (SEM) were used for microstructural characterization. Artificial body fluid was prepared for bioactivity determination, and composites were kept in this fluid for 2 and 4 weeks. Commercial nano hydroxyapate, nano zinc oxide additives gave positive results in terms of density, compressive strength and Vickers microhardness values. Density value of 90 wt.% nHA- 10 wt.% nZnO (nCSHA-10ZnO) composite was measured as 2.93 g/cm³, compressive strength value was measured as 127 MPa, Vickers 380 HV. However, in the bioactivity tests, the sample with commercial inert glass gave more positive results. The thicknesses of the apatite layer formed on the nCSHA-10ZnO and nCSHA-10CIG composites, which were kept in YVS for 4 weeks, were determined as 65 and 82 µm, respectively.

Keywords: Bioactivity, Mechanical Properties, Nano Zinc Oxide, Nano Hydroxyapatite, Nano Inert Glass.

1. GİRİŞ

HA, kimyasal yapısının kemiklerin ve dişlerin mineral yapısına benzemesi sebebiyle sıkça tercih edilen biyoseramikler türlerinden biridir. Ayrıca kemik ile direkt bağ kurması, osteokondüktiflik olarak tanımlanan implantın uygulandığı bölgedeki canlı hücrelerin malzemenin boşluklu yapısının iç kısımlarına doğru ilerlemesini teşvik etmesi, mükemmel derecede biyoaktif olması ve biyouyumluluk kabiliyetleri nedeniyle ortopedik ve diş uygulamalarda, protez üretiminde yapay kemik rolünde ve metal malzemelerin yüzey kaplamalarında sıklıkla tercih edilmektedir (Carter ve Norton, 2007; Simon ve diğ., 2009).

HA'lerin en bilinen mekanik özelliği kırılgan yapıda olmasıdır. Mekanik dayanımı ve kırılma tokluğu değerlerinin oldukça düşük olması yüke maruz kalacak alanlarda kullanımını sınırlamaktadır (Keskin, 2000; Shi, 2006). Bu dezavantajların ortadan kaldırılması için kompozit malzemelerin üretimi önem kazanmıştır. Üretilen kompozit malzemeler ile HA'nın düşük mekanik özellikleri geliştirilmekte ve daha geniş alanlarda kullanılmasına olanak sağlanmaktadır.

Çinko oksitler ise üstün mekanik özellikleri, toksik olmamaları, biyouyumlulukları ve kolay ulaşılabilirlikleriyle popüler metal oksitler arasında bulunmaktadır (Fan ve diğ.,).

Bu çalışmanın amacı ticari sentetik nano hidroksiapatite ayrı ayrı ağı. %10 nZnO ve %10 nCIG ilave ederek iki farklı kompozit malzeme üretmek, mekanik özellikleri arttırmak ve biyoaktivite değerlendirmesi yapmaktır. Yapılan çalışmada fiziksel ve mekanik özellikler yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik ölçümleri ile tanımlanmıştır. Ayrıca SEM ile mikroyapı incelemeleri, XRD ile faz analizleri ve biyoaktivite tespiti için YVF testi yapılmıştır.

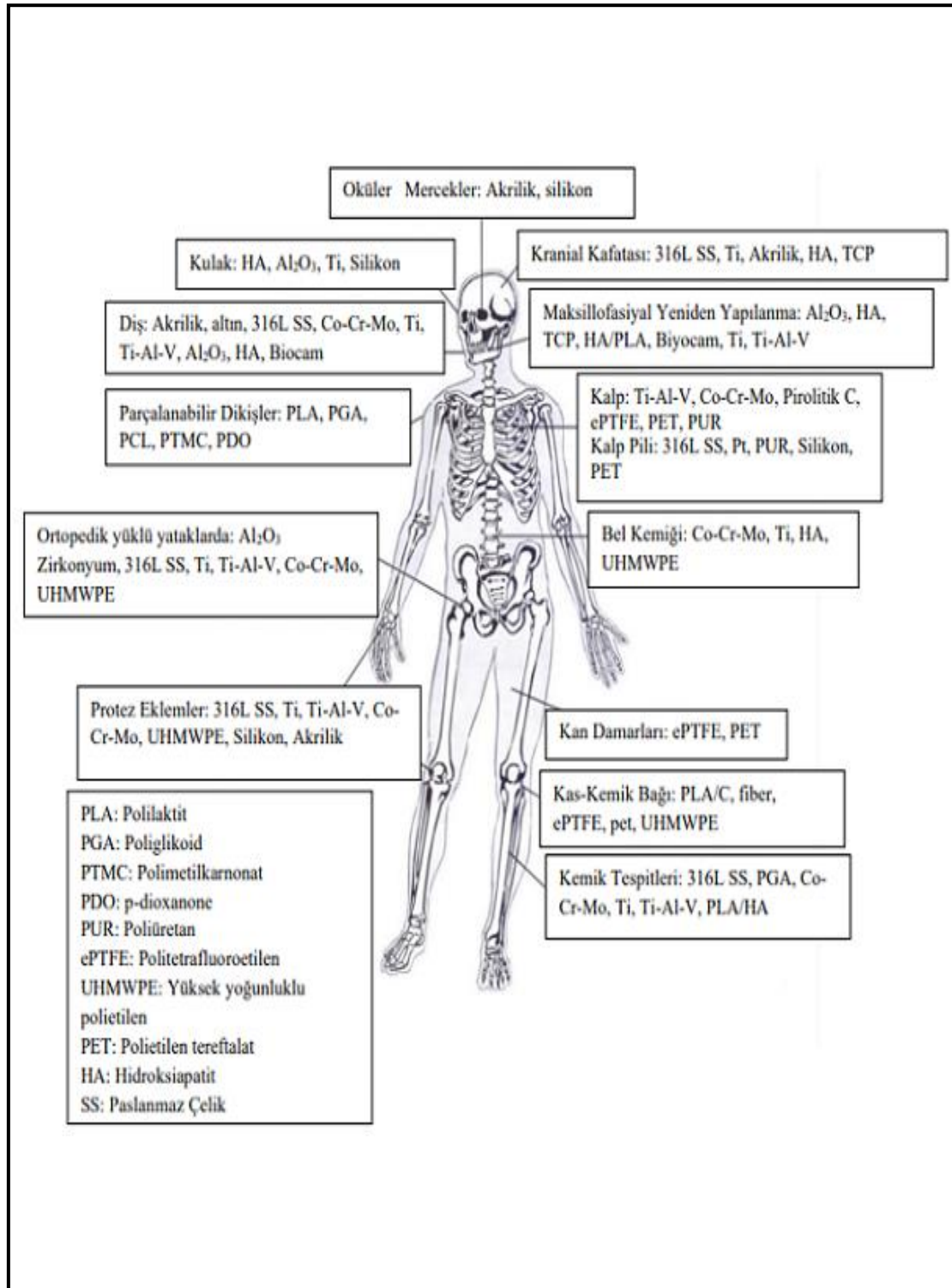
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyomalzeme

Biyomalzeme olarak tanımlanan malzemeler insan bedeninde doku ve yapıların görevlerini üstlenmesi veya desteklenmesi gibi amaçlar ile kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla (örneğin kan) temas ederler. Cerrahide biyomalzeme, canlı dokuyla temas içerisinde çalışabilecek, canlı bir sistemin yerine kullanılabilecek malzeme olarak tanımlanmıştır. Avrupa Biyomalzeme Topluluğuna göre: biyomalzemeler biyolojik sistemler ile ara yüzey oluşturarak ya da dokuların, organların ve vücut işlevlerinin yerine geçerek iyileşmesini, büyümesini ve onarılmasını sağlayan malzemelerdir. Geçmişten günümüze biyomalzemeler, tıp biliminin birçok alanında farklı versiyonlarda hem hasar gören organların veya uzuvların yerine hem de tedavi de yardımcı olarak kullanılmıştır.

Literatürdeki tarihi çok eski zamanlara uzanmamasına rağmen, biyomalzemelerin pratik anlamda kullanımı, insanlık tarihinin çok eski zamanlarına dayanmaktadır. Antik Mısır' dan günümüze kalmış mumyalar üstünde yapılan araştırmalarda tespit edilen yapay göz, burun ve dişler bu durumu ispat eden kalıntılardır. Diş hekimliğindeki uygulamalarda kullanılan altının geçmişi 2000 yıl geriye uzanmaktadır. Bronz ve bakır kaynaklı protezlerin kullanılmaya başlanması milattan önceki zamanlara uzanmaktadır. Bakır iyonunun kullanımı vücutta oluşturduğu zehirleyicilik gibi olumsuz etkilerine rağmen 19. yüzyıl ortalarına kadar daha avantajlı bir malzeme üretilemediğinden devam etmiştir. Bu süreçten sonra vücut içerisinde kullanılabilecek daha avantaj malzemelerle alakalı olumlu önemli gelişmeler yaşanmıştır (Pasinli, 2004).

Biyomalzemelerin insan vücudunda kullanımına yönelik çalışmalar 19. yüzyıl ortasından itibaren ivme kazanmıştır. 1950'lerde kan damarlarının değişimi, 1960'larda kalça protezleri, 1970'lerde ise sentetik ameliyat ipliği gibi pek çok biyomalzemenin kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Geçtiğimiz 40 yılda ise birçok metal, seramik ve polimer biyomalzeme vücudun farklı kısımlarının onarılması ve yenilenmesi için kullanılmaktadır (Gür ve Taşkın, 2004). Şekil 2.1' de genel olarak insan vücudunda kullanılan biyomalzemeler ve kullanıldıkları yerler gösterilmiştir (URL-1).



Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyomalzemeler (URL-1).

Genelde biyomalzeme olarak tercih edilen bir malzemedен; implante edildiği dokunun malzeme mekanik özelliklerine benzer olması (esneklik, hafiflik mukavemet, aşınma direnci, mekanik bütünlük ve uyumluluk), kimyasal etkileşimlere duyarız-inert olması

(iltihaplanma, kangren (doku ölümü), pıhtılaşma, enfeksiyon, korozyon, hücre zehirlenmesi, bakteriyel vs. olumsuz etkiler oluşturmaması, doku ile arasında uyumluluk ve biyolojik bütünlük sağlanması, ekonomik olarak uygulanabilirliği ve üretilebilirliği gibi temel özellikler beklenmektedir (Pasinli ve Aksoy, 2004).

Vücutta kullanılacak bir biyomalzemenin üretimi için nerede veya hangi amaçla kullanılacağı farketmeksizin belirli prosedürlerin uygulanması zorunludur. Bu prosedürler:

- Malzeme üretimi için seçilecek hammaddelerin malzeme ve yapı özelliklerinin ayrıntılı bir biçimde incelenmesi,
- Malzemelerin mümkün olan en işlevsel biçimde tasarımı ve yerini alacağı vücut dokuları ile biyouyumluluğunun incelenmesi,
- Malzeme üretiminde en uygun üretim yönteminin seçimi ve üretimin gerçekleştirilmesi,
- Vücut sıvıları ile benzer bir iyon bileşimi yapısında olan çözeltiler hazırlanıp üretilen malzemenin vücut dışı in-vitro karakterizasyon testlerinin (SBF (stimulated body fluid) /yapay vücut sıvısı testi) yapılması,
- Etik kurulun onayı alınarak, vücut ortamı uygulamaları için ilk olarak denek hayvan üzerinde üretilen malzemenin test edilmesinin ardından elde edilen neticelere göre sonraki aşamada malzemelerin gönüllü hastaların üzerindeki testleri; şeklinde ilerlemektedir (Yelten, 2010).

2.2. Biyomalzemelerin Özellikleri

2.2.1. Biyouyumluluk

Biyoyumluluk malzemelerin vücudun fiziksel, kimyasal, biyolojik ortamına ve mekanik özelliklerine bağlı oluşturduğu optimum yanıt olarak tanımlanır. Biyoyumluluk özelliği olan malzemeler biyomalzeme olarak adlandırılır. Biyoyumluluk, biyomalzemelerin korozyon (yenim) direnci, mukavemet gibi özelliklerine kıyasla önemli bir özelliktir. Biyoyumluluk yeteneğine sahip malzeme, temas halinde olduğu dokularda iltihaplanma, pıhtı ve bakteri oluşumu vb. etkiler yol açmayan malzemelerdir. Dokular biyoyumluluk yeteneğine sahip malzemelere olumlu tepkiler göstermektedir. Biyomalzeme olarak kabul edilen malzemelerden üstün

mekanik özellikler (dokular ile uyum), biyouyumluluk, korozyon dayanımı, sürtünme ve aşınma dayanımı, antibakteriyel etkinlik sergilemesi gibi davranışlar bulundurması beklenmektedir. Ayrıca, alerjik tepkimeye sebebiyet vermemeleri, toksik madde salınımı yapmamaları, kolay şekillendirilebilmeleri ve sterilizasyon uygulamalarında bozunuma uğramamaları da beklenen önemli özellikler arasındadır. Değınilen karakteristikleri genel olarak taşıyan bir malzeme biyouyumlu dolayısıyla biyomalzeme şeklinde tanımlanabilir (Güven, 2010).

Biyouyumluluk, yapısal uyum ve yüzeysel uyumluluk olarak iki açıdan incelenir. Yüzeysel uyumluluğa, biyomalzemelerin dokular ile fizikokimyasal ve biyolojik yapısının uyumu; yapısal uyum ise malzemelerin kullanıldığı bölgelerin mekanik kabiliyetlerine sağlayabildiğı en elverişli uyum olarak adlandırılmaktadır (Sygnatowicz ve Tiwari, 2009).

2.2.2. Biyoaktivite

Vücuta implante edildiğinde, malzeme ile doku arasındaki ara yüzeyde kendine has biyolojik bağlar oluşturabilme yeteneğı olan malzeme türleri biyoaktif malzemelerdir. Bağların oluşum süreci, bağın kuvveti ve yapısı biyomalzeme türüne göre farklılıklar sergileyebilir (Lutiřanová ve diğ., 2011). Malzeme ile doku arasında bulunan ara yüzeyde meydana gelen bağ, dokunun türü, yaşı, sağlık durumu, dokunun içinde gerçekleşen kan devir daimi, ara yüzeyin hareketlilik durumuna göre değışkenlik gösterir. Yukarıda belirtilen durumlara ek olarak implant birleşimi, implant yüzeyinin morfolojisine, gözeneklilik durumuna, faz niceliğı ve mekanik yükleme özelliklerine göre de değışiklik göstermektedir. Biyoaktivite yeteneğı en belirgin malzemelere seramik ve cam-seramikleri örnek verilebilir (Gümüşderelioğlu, 2002). Biyomalzeme uygulamalarında tercih edilecen malzemeler uyumlu mekanik özelliklerinin yanı sıra biyoaktivite yeteneğıne de sahip olmalıdır. Biyoaktivite tespitinde yapay şekilde laboratuarda (*in vitro*) hazırlanan vücut sıvısı kullanılmaktadır. Üzerinde çalışılan malzeme biyoaktif ise belli bir süre sonucunda yüzeyde apatit tabakası oluşumu gözlenecektir (Lutiřanová ve diğ., 2011).

2.2.3. Biyoinertlik

Biyoinert malzemelerde gözlemlenecek en belirgin özellikler doku ile etkileşimde bulunduklarında fiziksel ve mekanik özelliklerini koruma yeteneğidir. Böylece korozyon ve aşınma direnci göstermektedirler. Biyoinert malzemeler ile temas halinde olan dokularda olumsuz tepkiler görülmez ancak yakın vücut hücrelerini koruma amaçlı malzemeye yakın bölgeler için koruma amaçlı fiberimsi dokular oluşturular. İmplantın ve dokunun ara yüzeyinde meydana gelen ve yapışmayan fiberimsi hücreler implantın doku ile temasını keserek koruma görevi üstlenen bir mekanizmanın oluşmasını sağlar ve ilerleyen süreçle birlikte implantın tüm yüzeyini kaplar. Bu fiberimsi yapıdaki arayüzey oluşumu genelde metalik veya polimer yapılı implantlarda görülür. Arayüzeyde meydana gelen böylesi bir kapsül yapının kalınlığı implante edilen malzemenin biyoinertlik değeri ile doğru orantılıdır ve bu değeri etkileyen etkenler Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Zirkonya ve alümina benzeri implantlarda meydana gelen kapsülün kalınlık değeri metal yapılı implantların ara yüzeyinde oluşan yapılara kıyasla daha düşük değerdedir (Hench, 1993).

Tablo 2.1. İmplant doku arayüzeyinde oluşan tepkimeleri belirleyen etkenler (Hench, 1993).

Doku Yönü	İmplant Yönü
Doku Çeşidi	İmplantın Bileşimi
Doku Sağlığı	İmplant İçerisindeki Fazlar
Dokunun Yaşı	Faz Sınırları
Dokudaki Kan Akışı	Yüzey Morfolojisi
Doku- İmplant Arayüzeyinde Kan Akımı	Yüzeyde Oluşan Porlar
Arayüzeydeki Hareket	Kimyasal Tepkimeler
Doku-İmplant Uyumu	Doku-İmplant Uyumu
Mekanik Kuvvetler	Mekanik Kuvvetler

Alümina, zirkonya, pirolitik karbonlar, titanyum ve titanyum dioksit biyoinertlik yeteneği sergileyen malzemelerin başlıca örneklerindendir. Bu malzemeler statik uygulamaların yanı sıra yük taşınması gereken uygulamalarda da kullanılabilir. Yüke maruz kalacak uygulamalarda genel olarak kemik levhalarında, kemik vidası ve femoral başı yapılarında kullanılan biyoinert özellikli malzemeler statik uygulamalarda ise havalandırma borusu yapılarında kullanılmaktadır (Bronzino, 2000).

2.2.4. Korozyon (Yenim) Direnci

Vücut içerisinde gerçekleşen bütün biyokimyasal etkinlikler beynimizden gelen elektriksel sinyaller ile başlatılır. Bu elektriksel sinyaller, beyin kaynaklı olmakla birlikte çoğu zaman ruhsal durumumuz ile de değişkenliğe uğramaktadır. İnsanın sinirlenmesi beyninden gelen elektriksel voltajın artmasına neden olur. Böylece vücutta değişimlere yol olan elektriksel sinyaller 5-20 mili volt arasında değişkenlik gösterir. Vücudun gelen elektriksel sinyallerin değişmesinde kullanılan malzemelerin değişimine malzemenin özelliklerinden kaynaklanan korozyon eğilimi de eklendiğinde korozyon önemli bir problem teşkil eder. Vücut ortamı, metal malzemeler için yüksek yenim koşulları oluşturabilecek değişken bir ortamdır. Yenim implant uygulamalarında göz önünde bulundurulması önem arz eden hususlardan birisidir (Erkan, 2005).

Yenim, bir malzemenin ortam ile kimyasal veya elektrokimyasal etkileşimlerde bulunması sonucu meydana gelen değişikliklere denir. Malzemeler insan vücudunda korozif bir ortam içerisinde bulunmaktadır. Vücuttaki sıvılar içerisinde çözünen çeşitli anyon (Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-}), katyon (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}), organik bileşikler ve oksijen bulunmaktadır (Muhaffel, 2010). Metal malzemeler yenime maruz kaldıklarında çevresindeki dokularda ölümlere sebep olur. Doku ölümleri sonucunda meydana gelen biyolojik birikimler, canlı dokular için ölümcül tehlikelere yol açarlar. Dolayısıyla, gerekli durumlarda malzemelerin fizikokimyasal özelliklerinin yeterli miktarda değiştirildikten sonra uygulanmalıdır. Bütün bu etkenler, göz önünde bulundurularak kullanılacak implant malzemeleri mümkün olduğu ölçüde yenim oluşturmayacak ve bedenin elektriksel ortamını etkilemeyecek özellikler barındıran malzemeler olmalıdır (Erkan, 2005).

2.2.5. Kemiğe Yakın Elastiklik Modülü

İmplant tasarımında dikkat edilmesi gereken özellikler arasında biyouyumluluktan sonra ilk sıralarda kemik ile malzemenin mekanik özelliklerinin uyuşması gerekliliği gelir. Elastiklik modülü kemik ile kıyaslandığında yalnızca bir kat büyük bir malzemede bile gerilmeye maruz kaldığında malzemenin vermesi gereken elastik tepkinin uyuşukluğunu ortadan kaldırır. Bu yapıdaki malzemelerde enerji absorbe etme kapasitesi kemikle kıyaslanırsa daha düşük miktarlarda bulunacaktır (Erkan, 2005). Tablo 2.2’de kemik, dişler ve bazı biyomalzemelerin Young modülü, yoğunluk ve mukavemet değerleri gösterilmiştir (Wong ve Bronzino, 2007).

Tablo 2.2. Kemik, dişler ve bazı biyomalzemelerin özellikleri (Wong ve Bronzino, 2007).

Malzeme		Young Modülü, E (GPa)	Yoğunluk, d (g/cm ³)	Mukavemet, (MPa)
Sert organ, diş, kemik, insan sert kemiği		17	18	130 (Çekme)
Diş Dentini		18	2,1	138 (Basma)
Diş Minesi		50	2,9	
Polimerler	Polietilen (PHMW)	1	0,94	30 (Çekme)
	Polimetilmetakrilat (PMMA)	3	1,10	65 (Çekme)
	PMMA kemik çimentosu	2	1,18	30 (Çekme)
Metaller	316L Paslanmaz Çelik (Dövme)	200	7,9	1000 (Çekme)
	Co-Cr-Mo (Döküm)	230	8,3	660 (Çekme)
	Co-Ni-Cr-Mo (Dövme)	130	9,2	1800 (Çekme)
	Ti6Al4V	110	4,5	900 (Çekme)
Kompozitler	Grafit-epoksi (tek yönlü elyaf)	215	1,63	1240 (Çekme)
	Grafit-epoksi (çok yönlü elyaf)	46	1,55	579 (Çekme)
	Dental kompozit reçineler (dolgu)	10-16		170-260 (Basma)
(Köpükler) Polimer köpükler		10 ⁻⁴ -1	0,002-0,8	0,01-1 (Çekme)

Malzemeyle protezin doğal uyum içerisinde olması gereklidir. Bu uyum ancak malzeme ile protezin yaklaşık mekanik değerlere sahip olması ile gerçekleşir. Mekanik değerlerin implantasyonda kullanılacak malzemeyle aynı olması gerekliliği tüm fiziksel değerlerde aranmaktadır (Erkan, 2005).



3. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI

Biyomedikal alanda kullanılan malzemeler elde edildikleri maddelere, yapılarına, özelliklerine göre genel olarak 4 ana grupta sınıflandırılabilir. Bunlar metal kaynaklı, polimer malzeme kaynaklı, kompozit malzeme kaynaklı ve seramik malzeme kaynaklı biyomalzemeler olarak gruplandırılabilir.

3.1. Metalik Biyomalzemeler

Metal maddelerden üretilen biyomalzemeler, insan bedeninde bulunan kemikler ve kaslardan oluşan yapıların mekanik kabiliyetlerine optimum uyumu gösterebilen malzemeler sıralamasının başında gelir. Metalik biyomalzemeler belli sınırlar içerisinde, ağır, uzun zamanlı, dinamik ve ani yüklemelere karşı özelliklerini koruyarak dayanmaları sebebiyle tercih edilmektedirler (Gür ve Taşkın, 2004). Tablo 3.1’de implantasyon amacıyla kullanılan 4 grup sentetik malzemenin temel özellik ve uygulamaları verilmiştir

Tablo 3.1. İmplantasyon amacıyla kullanılan 4 grup sentetik malzemenin temel özellik ve uygulamaları

MALZEMELER		AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI	UYGULAMA ALANLARI
METALLER	Vitalyum Titanyum Alaşımları 316, 316L, S,S	Dayanıklılırlar, Gerilme dirençleri yüksektir.	Biyouyumlulukları düşüktür, Yoğunlukları yüksektir, Yenime uğramaktadırlar.	Ortopedik birleştiriciler(tabaka, çivi vs.) Dış implantları
SERAMİKLER	Aluminyum Oksitler Kalsiyum Aluminatlar Titanyum Karbonlar	İnerttirler, Yenime ve fazla sıkıştırmaya dayanıklılırlar. Biyouyumlulukları iyidir.	Mekanik güvenleri düşüktür, Esneme özellikleri olmadığından ve yüksek yoğunluklu olduklarından üretim zorlukları vardır.	Kalça protezleri, dişler, derialtı

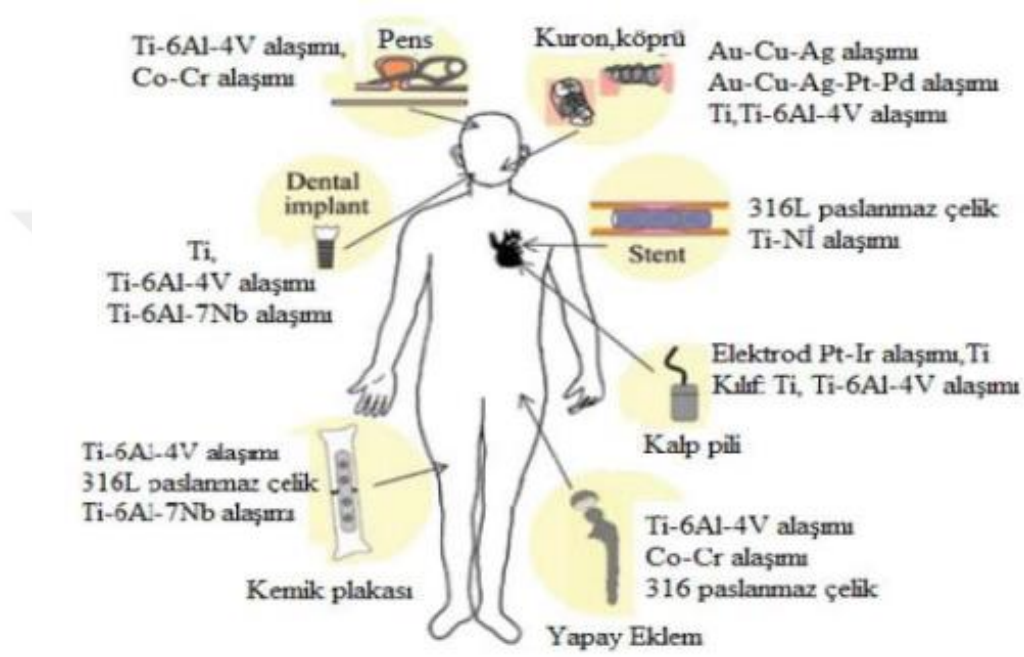
Tablo 3.1.(Devam) İmplantasyon amacıyla kullanılan 4 grup sentetik malzemenin temel özellik ve uygulamaları

MALZEMELER		AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI	UYGULAMA ALANLARI
POLİMERLER	Teflon	Esnektirler, Üretimleri kolaydır, Düşük yoğunlukludur.	Mekanik güçleri düşüktür ve zamanla parçalanırlar.	Cerrahi iplikler, arter damarları, tendonlar, burun, kulak, elmacık kemiği
	Nylon			
KOMPOZİTLER	Dacron	Biyouyumlulukları iyidir.	Malzeme üretimi zordur.	Kalp kapakçıkları, Diz kapağı implantları
	Silastic kauçuğu			
	Seramik kaplı	İnerttirler		
	Metal			
	Karbon kaplı	Yenime dayanıklı ve gerilme dirençleri		
	Metal			

Metaller, kusursuza yakın ısı ve elektriksel iletkenlik üstün mekanik özellikleri sebebiyle biyomalzeme olarak tercih edilmektedir. Bazı metaller ise mekanik kabiliyetleri dolayısıyla, kalça ve diz eklemlerinde hareketsiz ve sert doku ikame materyali göreviyle tercih edilmektedir. Kararlı görevde kullanılacak metal kaynaklı biyomalzemelerin örnekleri olarak; kırık bölgelere implante edilen plaka yapılarının ve vidaların üretiminde, bel kemiğinde yaşanan dezenformasyonların düzeltilmesinde kullanılan malzemeler ve dental tedavilerde başvurulmuş implantlar görülmektedir. Kararlı olmayan işlevlerde kullanılacak metalik biyomalzemelerin örnekleri ise; kalp damar cerrahisinde kullanılan stentler, ortodonti telleri ve kulak salyangozu gibi malzemelerdir (Park ve Kon Kim, 2000). Şekil 3.1’de metalik aygıtların ve biyomalzemelerin vücutta kullanıldığı yerler gösterilmektedir(Kıyıcı, 2011).

Spesifik olarak insan bedeninde kullanılmak için üretilen ilk alaşım, kemik kırığının tedavisi için üretilen ve bir örneği Sherman plakaları olan yapılar ve yine benzer amaçla üretilen vidaların yapısını oluşturan vanadyum alaşımıdır. İmplantasyon malzemelerinin yapısında bulunan bu alaşımlar; demir, krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, niobyum,

molibden ve tungsten benzeri metallere üretilmekte üretilmekte ancak bu metaller vücut içerisinde sadece birkaç dakika güvenilir biçimde bulunabilmektedir. Bahsedilen metallere bir kısmıysa B12 vitamininin sentezlenmesi (kobalt) ve kanda bulunan alyuvarların işlevleri (demir) bakımından büyük önem arz eder. Ancak, vücut içerisinde gereğinden fazla yer almaları tehlike arz etmektedir (Black, 1992). Tablo 3.2’te biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları verilmiştir.



Şekil 3.1. Metalik aygıtların ve biyomalzemelerin insan vücudunda kullanımı (Kıyıcı, 2011)

Tablo 3.2. Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları (Park ve Kon Kim, 2000)

Metaller	Uygulamaları
Dental metaller (Cu, Ag, Sb, Au, vs.)	Kırık klişeleri, vidalar, kalça çivileri (geçici)
Co-Cr alaşımları	Kalça eklem protez gövdeleri
Titanyum ve alaşımları	Kalça implantları, klişeler, vidalar
Dental metaller (Cu, Ag, Sb, Au, vs.)	Dolgu ve kaplamalar
Tantal	Dikiş teli, radyo-izotop (mesane tümörleri için)
Platin grubu (Pt, Pd, Rh, Ir, Ru ve Os)	Kalp pili elektrotları
Silisyum	BioMEM, biyoçip

Titanyum ve titanyum alaşımları, paslanmaz çelikler, altın ve kobalt gibi metal ve metal alaşımlarının biyomalzeme olarak tercih edilmesinde; biyouyumluluk yeteneklerinin düşüklüğü, yenime uğramaları, dokulara kıyasla fazla sert yapıları, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonları oluşturabilecek metal iyonu salımı gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Tüm bunlara karşın; kristal yapıları ve bulundurdıkları güçlü metalik bağlar sebebiyle üstün mekanik özellikleri sayesinde titanyum ve titanyum alaşımları, paslanmaz çelikler, altın ve kobalt gibi metal ve metal alaşımlarının biyomalzeme dünyasında önemi büyüktür. Bir taraftan ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik onarım malzemesi şeklinde tercih edilirken, diğer yandan yüz-çene cerrahisinde, diş implantlarında ya da kalp damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, katater, vana ve kalp kapakçığı üretiminde de kullanılmaktadır (Gür ve Taşkın, 2004).

Yorulma direnci, uzun vadede implantın performansını belirleyici unsurdur. Elastisite modülü değerlerinin elverişli olması beklenen biyomalzemelerin, oluşabilecek deformasyonların önüne geçmek ve kemik yıkımlarını minimize etmek için kemiğin değerleri ile yaklaşık değerler bulundurmalıdır. Tablo 3.3’de genellikle tercih edilen metal biyomalzemelerin sahip olduğu mekanik değerlerin bir kısmı özetlenmektedir.

Metal malzemelerin vücut ortamı ile uyumu vücut yenime uğrama durumu ile ilgilidir. Yenim, metal malzemenin çevresindeki dokularla olumsuz kimyasal tepkimelere girmesiyle oksijen, hidroksit ve benzeri bileşikler oluşturmasıyla bozunuma uğraması şeklinde tanımlanır. Vücudumuzda akışkanlar, su, çözülmüş halde bulunan oksijen, klorür ve hidroksit gibi farklı türlerde iyonlar bulunmaktadır. Bu sebeple, vücut ortamı biyomalzeme olarak tercih edilen metallere elverişli bir korozyon ortamı sunmaktadır. Metal malzemeler uğradıkları yenim sebebiyle zayıflayıp aşınırken, bir taraftan da çevre dokularda korozyon (yenim) sonucu oluşan maddelerin birikimi oluşmaktadır (Gümüşderelioğlu, 2002). Yenim uygun vücut ortamı metal malzemelerin dayanıklılığını azaltmakta ve ortamdaki iyonlarla metallerin oluşturduğu bileşikler sebebiyle çevre doku ve hücreler zarar görmektedir. Vücudumuzda kullanılan metal malzeme kaynaklı implantların yüzeylerinde meydana pasif filmler, yüzey üzerinde gerçekleşebilecek oksitlenme tepkimelerini minimal düzeye indirmekte, sıvı ortam içerisinde malzemenin minumuma yakın çözünümünü sağlamak ve vücut ortamında

kullanım sürecini de uzatmaktadır (Çakır, 1995). Bazı metaller çevre dokularda oligodinamik etki oluşturmaları dolayısıyla hücrelere zarar verebilmektedir. Soy metallerde ise mükemmele yakın yenim direnci görülmektedir (Gümüşderelioğlu, 2002). Günümüzde kullanılan biyomalzemelerin içerisinde en çok tercih edilen metal elementler ve bunlardan üretilen alaşımlar: Titanyum ve titanyum içerikli alaşımlar, çelik, Co-Cr alaşımları, tantal, altın, Si, Cu, Ag, Sb, Pt, Pd, Rh, Ir, Ru ve Os'dir.

Tablo 3.3. Metal biyomalzemelerin ve kortikal kemiğinin bazı mekanik özelliklerinin kıyaslanması

Metal İsmi	Elastiklik Modülü (GPa)	Akma Dayanımı (MPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)	% Uzama
Demir (Fe)	200-205	170-690	540-1000	12-40
Kobalt (Co)	220-230	450-1500	655-1900	5-30
Cp-Ti	100-115	170-480	240-550	15-24
Titanyum (Ti)	100-110	585-1050	690-1150	10-15
Ta	188	140-345	205-480	1-30
Ni-Ti (Ms)	28-41	70-140	895	~ 9
Kortikal Kemiği	10-20	-	100-300	1-2

Çelik malzemelerden; karbon çeliği, demir, karbon, silisyum, mangan ve düşük oranda fosfor ve kükürtten üretilmektedir. Eğer %1'den az miktarda karbon içeren ve diğer metaller ve ametalleri de içeriğinde bulunduracak şekilde hazırlanırsa bu çelikler alaşımlı çelikler olarak adlandırılmaktadır. Bu tür çelikler, karbon çeliği ismiyle bilinen çeliklere göre daha maliyetlidir ve işlenmeleri daha zahmetlidir. Buna rağmen yenim karşı daha dayanıklı ve ısı dirençleri diğer çeliklere kıyasla daha yüksektir. Alaşımlı çeliklerin içeriğinde; alüminyum, krom, nikel, kobalt, bakır, mangan, molibden, fosfor, silisyum, kükürt, titanyum, tungsten ve vanadyum bulunabilir. Alüminyum, çeliklerde aşınma direncini desteklerken, fazla miktarda eklenenecek krom malzemenin yenim

direncini ve ısı direnci olumlu yönde etkilemektedir. Bu şekilde üretilen çelikler, “paslanmaz çelik” şeklinde isimlendirilirler. Biyomalzeme üretiminde fazlaca tercih edilen paslanmaz çelik 316L olarak isimlendirir. “L”, içerdiği karbon miktarının az olduğunu göstermek için yazılmıştır. Bu çelik türü, 1950’li yıllarda 316 paslanmaz çeliğinin içerdiği karbon miktarının, ağırlık olarak %0.08’den %0.03’e düşürülmesiyle üretilmiştir. 316L’nin, %60-65’i demir elementinden, %17-19’u krom elementinden ve %12-14’ü nikel elementinden oluşmaktadır. İçeriğinde az miktarda azot, mangan, silisyum, kükürt, fosfor ve molibden de bulunmaktadır (Pasinli, 2004a).

Titanyum elementi, dünyada bulunma oranı en fazla olan elementler sıralamasında dokuzuncu sıradadır. Ayrıca farklı metalik malzemelerle kıyaslandığında üstün güç bileşimi, mekanik değerleri ve biyouyumluluk yeteneği sebebiyle üst sıralarda tercih edilmektedir. Ticari anlamda saf halde bulunan Ti (F 67) ve Ti6Al4V (F 136), medikal alanlarda yapılan çalışmalarda sıklıkla tercih edilen implant malzemesidir. Saf titanyum, kalça ve dizin yeniden yapılandırılmasıyla ilgili operasyonlarda ve kırık kemik tedavilerinde asetabular, femoral ve tibial bileşen olarak kullanılmaktadır. Bu tür malzemelerden üretilen implantların üzerlerinde olan gerilimin değişiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan gevşeme olumsuzluğunu indirgerken biyouyumluluk parametresini yükseltmiştir. Günümüzde insan bedeninde bulunan kemiklere özgül yetenekleri barındırabilecek yapı iskelelerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Titanyum implantların gözenekli yapısı gözenekli titanyum implantlar düşük bir elastik modül değeri gösterirken kemiğin daha iyi gelişmesi için de alan oluşturur (Kaur ve Singh, 2019).

Titanyum alaşımları, yüzeyi üzerinde görülen inert TiO_2 tabakası sayesinde yüksek yenim direnci gösterebilirler. Saf titanyum genellikle diş implantların üretiminde tercih edilirken Ti6Al4V ortopedik implantların üretiminde tercih edilir. Al ve V alaşım elementleri mekanik özellikleri iyileştirirken diğer yandan da mikroyapıyı geliştirmektedir. Ti ve alaşımlarının sahip oldukları üstün mekanik özellikler, korozyon (yenim) direnci, yorulmalı korozyon (yenim) dayanımı, düşük yoğunluk ve göreceli olarak düşük elastisite modülü gibi üstün özelliklerine rağmen üretim süreçleri oldukça zordur. Ti alaşımlarının Al ve V içermesi uzun vadeli kullanımlarda toksisite riskini

meydana getirmektedir. Al ve V iyonlarının salınması Alzheimer ve nöropati rahatsızlıkları ile ilişkili bulunmuştur (Mahyudin ve diğ., 2016).

1900'lü yıllardan itibaren yapılan çalışmalar Co temelli alaşımlardan oluşan malzemelerin yüksek aşınma dayanımı sergilediğini göstermektedir. 1930 yıllarında dental uygulamalarda kullanılmak üzere Vitalyum olarak adlandırılan döküm Co-Cr-Mo üçlüsünden oluşan alaşımı geliştirilmiştir. Dökme ve dövüm teknikleriyle üretilen Co-Cr-Mo alaşımı, yapay eklemlerde bulunan hareketli kısımların yerine; paslanmaz çelik ve Ti alaşımlarıyla kıyaslandığında mükemmel aşınma dayanımı sebebiyle en elverişli biyomalzemeler olarak kabul görmüşlerdir (Narushima, 2019; Zindani ve diğ., 2019). Şekil 3.2'de kalçaya implante edilen Co-Cr içerikli malzeme gösterilmiştir (Kıyıcı, 2011).



Şekil 3.2. Co-Cr içeren kalça implantasyon malzemesi (Kıyıcı, 2011)

Kobalt içerikli alaşımlar, genel olarak kobalt-krom temelli malzemelerdir. Kobalt içerikli malzemeler ana hatları ile kobalt-krom-molibden ve kobalt-nikel-krom-molibden dörtlüsünden meydana gelen iki çeşit alaşım olarak bilinmektedir. Bu türlerin ilki; yıllardır dental alanda ve son zamanlarda suni eklemlerin üretiminde kullanılan biyouyumluluk yeteneği kabul gören bir alaşım türüdür. Diğer kabul gören tür ise kullanılmaya başlandığı zaman dilimi göz önüne alındığında ilkine kıyasla daha genç bir malzemedir. Diz ve kalçada bulunan ve aşırı yüke maruz kalan eklemlerde ve protezlerin yapı malzemesi olarak tercih edilmektedir. Bu alaşımların temelini %65 kobalt ve krom meydana getirmektedir. Kobalt içerikli alaşımlardan oluşan malzemelerin elastiklik modülü paslanmaz çelik ile kıyaslandığında daha yüksektir.

Paslanmaz çeliğe göre daha iyi biyouyumluluk özellikleri gösterirken, sertlikten kaynaklanan aşındırma problemleri meydana gelmektedir. Kemiğe göre sertliği daha fazla olan bu alaşımlar, mekanik hareketler sonucunda kemikte aşınma meydana getirirler (Paital ve Dahotre, 2009).

Titanyum-nikel alaşımlarının en belirgin özelliği sıcaklık ile birlikte deforme olmalarıdır. Bu özellikteki alaşımlar şekil hafızalı alaşım olarak adlandırılmaktadır. Oda sıcaklığında şekillendirildikten sonra, ortam sıcaklığında artış olması durumunda bozunuma uğramaktadırlar. Ayrıca Ti-Ni alaşımları üstün elastite yeteneğine sahiptirler. Bu avantajlarından dolayı ortodonti alanında tercih edilen teller gibi yüklenmeye maruz kalan bölgelerde elastik yetenekleriyle şekil bozulmalarından korunmaktadırlar (Muhaffel, 2010).

3.2. Polimerik Biyomalzemeler

Polimer biyomalzemelerden kabul edilen karbon temelli malzemeleri, organik moleküllerin meydana getirdiği uzun zincirler oluşturur. Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi tıbbi alanda tercih edilen polimerik biyomalzemeler; lif, film, jel, boncuk, nano tanecikler gibi çok farklı formlarda üretilebilmeleri nedeniyle biyomalzeme olarak çok farklı şekillerde kullanılma özelliğine sahiptirler (Aguilar ve San Román, 2019). Polimerler fiziksel yapıları itibarıyla vücudumuzdaki yumuşak dokular ile benzer özelliklere sahiptirler. Kendine has dokulara haiz kıkırdak, cilt, damar ve lens gibi bölgelerde, protetik malzeme olarak kullanılmaktadırlar. Diş hekimliği ve ilaç endüstrisi polimerik biyomalzemelerin yoğun olarak tercih edildiği alanlardır. Ancak polimerlerin ortopedik uygulamalarda mekanik dayanıklılıkları düşük olup, sterilizasyon işlemleri sırasında (otoklavlama, etilen oksit, Co radyasyonu) polimerik özellikleri olumsuz etkilenmektedir (Çırak ve Yakıncı, 2020). Biyomalzeme uygulamalarında tercih edilen polimerler: Hidrojeller, polietilen (PE), polikarbonat (PC), naylon (Nylon), poliüretanlar (PÜ), polidimetilsiloksan (PDMS), polivinilklorür (PVC)'dir. Hidrojeller çapraz-bağlı polimerik yapıya sahip ve suda şişme özelliği sergileyen polimerdir. Tıbbi uygulamada en sık kullanılan hidrojel, doğal dokular ile iyi derecede benzerlik gösteren çapraz-bağlı phemadır. Genel olarak biyolojik tepkimelerde

inert davranışlar sergiler. Isı ile sterilizasyonu gerçekleştirilebilir ve vücut tarafından emilimi olmaz, çeşitli şekil ve formlar da üretilebilir (Gómez-Mascaraque ve Palao-Suay, 2019).

Düşük-yoğunluk değerine sahip PE ve yüksek yoğunluk değerli PE türleri mevcuttur. Yoğunluk artışıyla orantılı olarak polietilenin sertlik ve dayanıklılığı artar, ve yumuşama sıcaklığı değeri artış gösterir. Yağlara karşı direnci ve düşük maliyetli olması avantajlarındandır. Ayrıca kimyasallara karşı direnç göstermesi de hidrojenlerin en önemli özelliklerindendir (Çırak ve Yakıncı, 2020).

Kurşun-geçirmez camlar, gözlük camları ve birçok tıbbi cihazın üretiminde kullanılmaktadır. Şeffaf ve darbelere karşı dayanıklı olmaları dolayısıyla endüstriyel alanda da yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Polikarbonatlar yüksek ısı direnç sergilerler ve alev geciktirici maddeler ile kullanıldığında bu direnç daha üst seviyelere taşınabilir. Polikarbonat plastikler darbeye karşı dayanıklılıkları ve şeffaf yüzeyleri bulunmasından dolayı cama kıyasla daha sağlam ve dayanıklı malzemelerin üretiminde kullanılmaktadır (Gómez-Mascaraque ve Palao-Suay, 2019).

Naylonlar, diaminlerin, dibazik asitlerle tepkimeye girmesi sonucunda oluşurlar veya laktomların halka açılması polimerizasyonu ile üretilirler. Naylonlar ise cerrahi alanda ameliyat ipliği olarak kullanılmaktadır (Maitz, 2015).

Poliüretanlar, “yumuşak” ve “sert” segmentlerden meydana gelen blok ko-polimerlere denmektedir. Kalp damar uygulamalarında kan ile biyouyumlulukları yüksek olduğundan özellikle kullanılmaktadırlar (Ayhan, 2002).

Polidimetilsiloksan (PDMS), karbon ana zinciri yerine silisyum oksijen ana zinciri bulunduran yaygın şekli olan başka tür polimer, polidimetilsiloksan’dır. Bazı damar protezleri uygulamalarında, drenaj borularında ve kateterlerde, yüksek oksijen geçirgenlikleri sebebiyle, solunum cihazlarının üretiminde de tercih edilmektedir. Mükemmel yakın esneklik kabiliyetleri sebebiyle kalp kapakçıkları, kan damarları göğüs implantları, kulak, burun, diş ve çene implantları gibi farklı alanlardaki protezlerin üretiminde kullanılmaktadır (Maitz, 2015).

Polivinilklorür (PVC), tıbbi uygulamalarda kan nakli, diyaliz ve beslenme amaçlı tüp formunda tercih edilir. Sert ve kırılğan bir yapıya sahip olan PVC, plastikleştirici katkılarıyla yumuşak ve esnek bir forma dönüştürülür. Ancak PVC, plastikleştiricinin yapıdan sızması sorunlara yol açmaktadır. Plastikleştiricilerin toksik tehlikeleri az olsa da yapıdan sızmaları PVC'nin esneklik özelliğini yitirmesine neden olmaktadır (Çırak ve Yakıncı, 2020).

3.3. Kompozit (Karma) Biyomalzemeler

Fiziksel ve kimyasal olarak iki veya daha fazla malzemenin kombinasyonu ile üretilen, kombine edilen malzemelerin özelliklerini koruyarak malzemenin yapısına olumlu katkılar sağladığı bazı durumlarda ise malzemeye yeni özellikler kazandırmak için üretilen malzeme türüne karma malzemeler denir.

Karma malzemeleri üstün kılan özelliklerden birisi kombine edilen malzemelerin özelliklerinin değiştirilebilmesidir böylece malzemeye elastik modül gibi hassas ayarların yapılmasına olanak sağlar (Jones ve diğ., 2017).

Kompoziti oluşturan tüm ürünlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri yeni malzemenin karakteristik özelliklerini belirler. Yeni üretilen bu malzeme ile yorulma direnci, aşınma ve yenim direnci, kırılma mukavemeti, rijitlik, elektriksel, ısı ve akustik iletkenlik, mukavemet gibi karakteristik özelliklerinin iyileştirilmesi amaçlanır. Kompozit malzemeler genel olarak matris (konak) ve takviye elemanından oluşur (Ulcay ve diğ., 2002). Aşağıda kompozitlerin konak malzemesi ve biyoaktifliğine göre sınıflandırılması verilmiştir.

Biyokompozitleri konağını oluşturan bileşenlere göre üç ana grupta inceleyebiliriz;

- Konağını polimerlerin oluşturduğu (Karbon/PEEK vb.)
- Konağını metallerin oluşturduğu (HA/Ti, HA/Ti6Al4V vb.)
- Konağını seramiklerin oluşturduğu (Paslanmaz çelik/HA, cam/HA vb.)

Biyokompozit biyomalzemeler biyoaktivite kabiliyetleri baz alınarak üç gruba ayrılmaktadır;

- Biyoinert yapılı: Karbon/karbon, karbon/PEEK vb.

- Biyoaktif yapı: Paslanmaz çelik/ biyocam, HA/HDPE, HA/Ti6Al4V vb.
- Biyobozunur yapı: trikalsiyum fosfat (TCP)/ polilaktik asit (PLA), TCP/ polihidroksibütirat (PHB) vb. (Kıyıcı, 2011).

Kompozit biyomalzemelerin üretim aşamaları, fizikokimyasal yapısı, mikroyapı ve faz kararlılığı, *in vitro* ve *in vivo* ortamlarındaki davranışlarını incelemek üzere yürütülmüş birçok çalışma örneği literatürde mevcuttur.

Belluci ve arkadaşları (2015) kemiklerin onarılması ve rejenere olması için biyoaktif olması ile öne çıkan cam/hidroksiapatit kompozitleri üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. Biyoaktivitelerini ve sinterlenme sırasında sergiledikleri avantajlarını maksimum verimde değerlendirebilmek amacıyla cam oranını ağırlık olarak %80'e yükselterek ilk kompozitleri olan cam temelli numunelerin üretimini gerçekleştirmişlerdir. Bununla birlikte kısmen daha düşük oranda cam içeren örnekler üzerinde çalışma yapmak için ağırlık olarak %30 BG-Ca karışımı içerikli diğer örnekleri olan HA esaslı kompozitlerini üretmişlerdir. Üretilen her iki örnek için de sitotoksitite tespiti fibroblastlar ve osteosit gibi hücrelerle birlikte *in vitro* testler ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma neticesinde fare fibroblastları ve osteositlerle gerçekleştirilen sitotoksitite testleri olumlu sonuçlar vermiştir. Numunelerin ve numune ekstraktlarının hücre yaşayabilirliğini olumsuz olarak etkilemediği ve inhibasyonlara yol açmadığı görülmüştür.

Zhang ve çalışma ekibi (2006), ortopedik uygulamalarda kullanılmak üzere hidroksiapatit-zirkonya kompozitlerinin üretilmesi konusunda çalışmalar yapmışlardır. İlk olarak HAp- ZrO_2 tozları dağıtıcı olarak poliakrilik asit ile glutonik asitin kullanıldığı su bulunan ortama yayılmışlardır. Hacimsel olarak % 50'nin üzerinde katı içeren çamur, iyi derecede düzleşmiş ve sağlamlaşmıştır böylece çamur dökümün ardından yüksek yoğunluk değerlerine sahip yaş numuneler üretilmiştir. Yaş HAp- ZrO_2 numuneleri 1450 °C'de 2 saat boyunca basınç olmaksızın sinterlenerek yoğunlaştırılmıştır. Sinterlemenin ardından yalnızca $Ca_{10}PO_{10}Ca_{10}(PO_4)_6Ox(OH)_2(1-x)(HOA)$, ZrO_2 ve az nicelikte α -TCP fazları izlenmiştir. Hidroksiapatit ve ZrO_2 arasında tepkimeler izlenmiştir. HAp- ZrO_2 numunelerine uygulanan testler sonucunda üstün mekanik ve biyolojik verilere ulaşılmıştır. Hacimsel olarak %40 HA ve %60 ZrO_2 bulunduran ve 1450 °C' de

sinterleme işlemi uygulanan numunelerde 220 MPa eğme dayanımı ve $4.37 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$ kırılma tokluğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Ulaşılan veriler üstün mekanik özellikler bulunduran ve ortopedi uygulamalarında malzemenin biyoaktifliğini arttırdığı bilinen HAp-ZrO₂ içerikli kompozitlerin üretilmesi için önerilen koloidal üretimin ve basınçsız sinterleme metodunun verimli olduğu sonucuna varılmıştır.

Gündüz ve arkadaşları (2014) sığır hidroksiapatit (BHA) seryum oksit (CeO₂) bileşenleri içeren kompozitlerin üretilmesi ve karakterizasyon testleri üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. Kalsine BHA'na CeO₂ (ağırlık olarak %1,5 ve 10 derişimlerinde) eklenmiştir. Hazırlanan karışımlara, toz presleme (350 MPa) ve ardından sinterleme (1000-1300 °C de 4 saat) işlemlerinin uygulanmasıyla silindir şeklinde numuneler elde edilmiştir. Üretilen silindirik numunelerin sinterleme davranışları ve mekanik özelliklerini incelemek için yoğunluk, Vickers mikrosertlik (HV), sıkıştırma kuvveti; mikroyapısal özelliklerini incelemek içinse SEM görüntüleri alınmış ve XRD testleri uygulanmıştır. Testler sonucunda numunelerin, mikroyapısı ve mekanik özellikleri incelenmiştir. 1200 °C ve 1300 °C aralığında yapılan sinterleme sıcaklığındaki derişimler dolayısıyla (ağırlık olarak %1 CeO₂ içeren kompozitler için), mikrosertlik değerlerinde sırası ile (564 HV ve 582,75 HV) %3,3 artma olduğu gözlemlenmiştir. Ulaşılan veriler, BHA ve CeO₂ kompozitlerinin hazırlanmasında yararlanılacak optimum parametreler ile birlikte yeni biyomedikal mühendisliği çalışmalarında da bu türde malzemelerin potansiyelleri vurgulanmıştır.

Tan ve arkadaşları (2013), MgO katkılanmış nano kristaller yapısındaki hidroksiapatit kompozitlerinin sinterlenmesi ve mekaniksel davranışları üzerine çalışmışlardır. Hidroksiapatit (HA), kemik greftlerinin ilaveleri veya implante edilmiş protezlerin doku ile birleşmeyi teşvik edecek şekilde biyomimetik kaplanması gibi konular üzerinde detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmada, nanokristalin HA'nın büyük ölçüde gelişmiş mekanik özelliklere sahip şekilde sentezlenmesi için en elverişli ıslak çöktürme yöntemi kullanılmıştır. Taneciklerin sahip olduğu faz bileşimi ve boyutları, ağırlık olarak %0,05- %0,01- %0,03- %0,5- %1,0 MgO içerikli birçok numuneye XRD testi uygulanmış ve SEM ile detaylı olarak incelemeler yapılmıştır. Ek olarak derişik konsantrasyonlarda numunelerin mikron boyutlarında inceltilmiş ve analizler sonuçlarıyla kırılma tokluğu, Vickers sertlik gibi mekanik özellikler ile ilintili verileri

elde edilmiştir. Ayrıca, MgO katkısı tane büyümesi faktörünü önemli ölçüde engellemekte ve kırılma tokluğu değerini yaklaşık olarak %50 oranında arttırmakta, ancak buna rağmen bütün numunelerin yoğunluk değerlerinden özerk iyi densifikasyon ve durgun faz durumu tamamen korunmuştur. Mikroyapısal analiz, genellikle tanelerin kesilmesi ile gerçekleşen kırıkları tane aralıklarının kırılması şekline dönüştürmesinin mükemmel yakın mekanik üstünlükleri sayesinde magnezyum oksit tane sınırlarına yaptığı yer değiştirmeye mümkün kıldığı gözlemlenmiştir. Biyolojik bozunma testlerinde ise magnezyum oksit katkılı hidroksiapatitlerin yüke maruz kalan implantların uygulamasında elverişli seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Silva ve arkadaşları (2001), tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere zirkonya katkılanmış hidroksiapatit kompozitlerini mekaniksel özellikleri ve mikroyapısı üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada, hacimsel olarak %40 zirkonya ve %60 zirkonya içerikli Zr_6H_4 ve Zr_4H_6 türünde iki adet zirkonya katkılı hidroksiapatit kompoziti üretilmiştir. Bu üretim hava atmosferinde 1200 °C ile 1500 °C'lerinde 3 saat boyunca 700 MPa basınç ile ve tozların aynı eksenler üzerinde preslenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Böylece numunelerin sinterlenme davranışları, mikroyapıları mekaniksel özellikleri incelenmiştir. Bileşenlerin fazlarının sinterlenme sıcaklıkları ve ortalama tane boyutlarındaki farklılıklar mukayese edilmiştir. Başlangıçta öngörülen yoğunluk değerlerine oranla %89 ile %91 dolaylarında değişkenlik gösteren yoğunluk değerleri, 1400 ve 1500 °C' de sinterlenen tüm örneklerde mikro çatlaklar gözlemlenmesine karşın, Zr_6H_4 kompozitlerinde ve 1400 °C'de sinterlenmiş Zr_4H_6 numunelerinde sonucuna varılmıştır. İnsan vücudunda bulunan kortikal kemik ve dişte bulunan dişte bulunan tabaka yapıları referans alındığında yakın basma dayanımı, elastite ve Vickers sertliği gibi mekanik değerler tüm kompozitlerde elde edilmiştir.

Grenho ve ekibi (2013), ZnO taneciklerinin boyutlarının bakteri üremesine tepki olarak gösterilen inhibe edilmede oynadığı rolün öneminin belirlenmesi için, farklı boyutlardaki ZnO taneciklerine (mikro ve nano ölçekli bütün numuneler dahil olmak üzere) nanoHA konsantrasyonu ilave ederek testlere tabi tutmuşlardır. Üretilen kompozit örnekleri fiziksel, kimyasal ve mikroyapıları incelenmiştir. Kompozit örneklerinin bakterilere karşı oluşturdukları aktiviteleri Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve Gram-negatif (*Escherichia coli*) bakterileri yardımıyla incelenmiştir. Yapılan

testler sonucu, ZnO taneciklerinin nanoHA matrisinde düzenli bir şekilde dağıldığı tespit edilmiştir. Numunelerin antibakteriyel etkinliği, ZnO taneciklerinin ebatlarının düşmesi ve derişiminin yükselmesi ile artmıştır. S. aureus ve E. Coli kullanılarak yapılan biyofilm oluşumu testinde nanoHA-ZnO yapısının patojenler güçlü bir tepki gösterdiği gözlemlenmiştir.

Batra ve Kapoor (2010), yaptıkları çalışmada cam ilave ettikleri HA kompozitlerinin mikro yapı özellikleri ile in vitro ortamdaki sergiledikleri davranışlarını incelemişlerdir. Ticari hidroksiapatite ağırlıkça %2,5 ve %10; %28.5CaO- %28,5 P_4O_5 - %38 Na_2O - %5 CaF_2 içeriğe sahip cam ilavesi ile takviye edilip daha sonra sinterlenmiştir. Hidroksiapatit vücutta üstün biyouyumluluk özellikleri gösterir buna karşın sergilediği zayıf mekanik özellikler, yüke maruz kalan alanlara ve kaplamalara uygulanmasında ciddi kısıtlamalar doğurmaktadır. Cam seramik malzemelere uygulanan sinterleme işlemi dezavantaj oluşturan zayıf mekanik özelliklerinin iyileştirilmesini sağlar. Yapılan bu çalışmada hidroksiapatite sinterlenen fosfat camı ilave edilmiş ve sonuçları incelenmiştir. Mikroyapının ve kompozit fazlarının karakterizasyonunda SEM görüntülemesi yapılmış ve XRD uygulanmıştır. Arşimet prensibi yardımıyla yoğunluk değerleri hesaplanmış ayrıca Vickers sertliği 0.98 N olarak bulunmuş ve basma mukavemeti değerlerinin ölçümü de yapılmıştır. Elde edilen değerler ile sert doku yerine kullanılması daha uygun olan kompozisyon belirlenmiştir. Ağırlıkça %10 cam katkılı kompozitlerin HA'e kıyasla daha iyi basma mukavemeti ve sertlik değerleri sergileyen derişik TCP katkılı HA kompozit malzemeleri üretilmiştir. Kompozitin in vitro biyoaktivite davranışları iki hafta SBF'de bekletilip daha ardından pH ve kalsiyum iyon derişimlerindeki değışimlerin kıyaslanmasıyla bulunmuştur.

Zhang ve arkadaşları (2021) biyomalzeme olarak kullanılan kitosan filmlerin sahip olduğu sınırlı mekanik ve biyolojik özellikleri geliştirmek amacıyla nano çinko oksit katkılı kitosan kompoziti üzerine çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmada kitosan filmin biyomalzeme olarak kullanım performansını attırmak için 5 μm , 50 nm, 100 nm, boyutlarında farklı çinko oksitler kullanılarak kompozit kitosan filmler üretilmiştir. Üretilen filmlerin karakterizasyonu; taramalı elektron mikroskobu, X ışını kırınımı, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi ve mekanik testler ile gerçekleştirilmiştir. Kitosan ve nano çinko oksit katkılı kitosan kompozit filmlerinin antimikrobiyal analizi

Escherichia Coli ve Staphylococcus Aureus bakterileri kullanılarak yapılmıştır. Kompozit kitosan filmlerin daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir. %0.3 50 nm çinko oksit partikülü içeren film en yüksek inhibasyon oranını göstermiştir. Böylece çalışma sonucunda daha küçük boyutlarda kullanılan nano çinko oksit partiküllerinin, antibakteriyel katkı maddesi olarak kullanıldığında daha iyi bakteriyostatik aktiviteye ve güçlü uygulama alanına sahip olduğunu ortaya koymuştur.

3.4. Seramik Biyomalzemeler

Seramik malzemelerin insanlık tarihindeki en eski kullanımı 4000 yıldan daha öncesine dayanmaktadır. Yapılan arkeolojik araştırmalarda Maya toplumuna ait insan kafataslarında kaybedilmiş dişlerin yerine sedef protez uygulaması yapıldığı görülmüştür (Bobbio, 1970). Doğal kompozitlerden kabul edilen sedef, ağırlık olarak %95-98 kalsiyum karbonat ve %2-5 organik maddeden oluşmaktadır. Klinik olarak seramiklerin kontrollü biçimde implantasyonu; dental alanda 18. yüzyılın sonlarına doğru porselen malzemenin diş tacında kullanımı ile ortopedik alanda ise 19. yüzyıl sonlarında alçı (Plaster of Paris) veya alçıtaşının (kalsiyum kemik boşluklarının doldurulmasında kullanılmasıyla başlamıştır (Chevalier ve Gremillard, 2009).

Biyoseramikler arasında önemli bir yeri olan cam ve cam seramikleri ilk defa 1970’de Hench ve arkadaşlarının P_2O_5 - Na_2O - CaO - SiO_2 cam bileşimine B_2O_3 ve CaF_2 eklemesi ile geliştirilmiştir (Hench ve diğ. 1971, Pantano, 1974). Daha sonra cam sistemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Klinik anlamda biyoseramik malzemelerin kullanımı, metal ve polimer yapıli implant ve protezlerin kullanımlarında yaşanan problemlerden dolayı ciddi bir biçimde artış göstermiştir (Hench, 1996). Yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte insanlarda hareket alanının daralmasıyla; iskelet, kas ve kıkırdak sisteminde gelişim ve yenilenme problemleri yaşanmakta bu da insan vücudu için ciddi sorun teşkil etmektedir. Bu tarz problemlerin çözümlerinde biyoseramik malzemelere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Böylece seramik malzemelerin üretilmesine olan talebi arttırmıştır. İnsanlarda yaşlanma gerçekleştikçe kemiklerin yoğunluk ve dayanıklılık gibi parametrelerinde düşüş meydana gelmektedir. Bu problemin temelinde kemik hücrelerinin tam olarak görevini yerine getirmemesi yatmaktadır. İlerleyen yaşlarda insan kemiklerinde yaşanan kırık ve çatlakların onarılamaması veya çok uzun bir süreçte onarılması problemlere sebep olmaktadır.

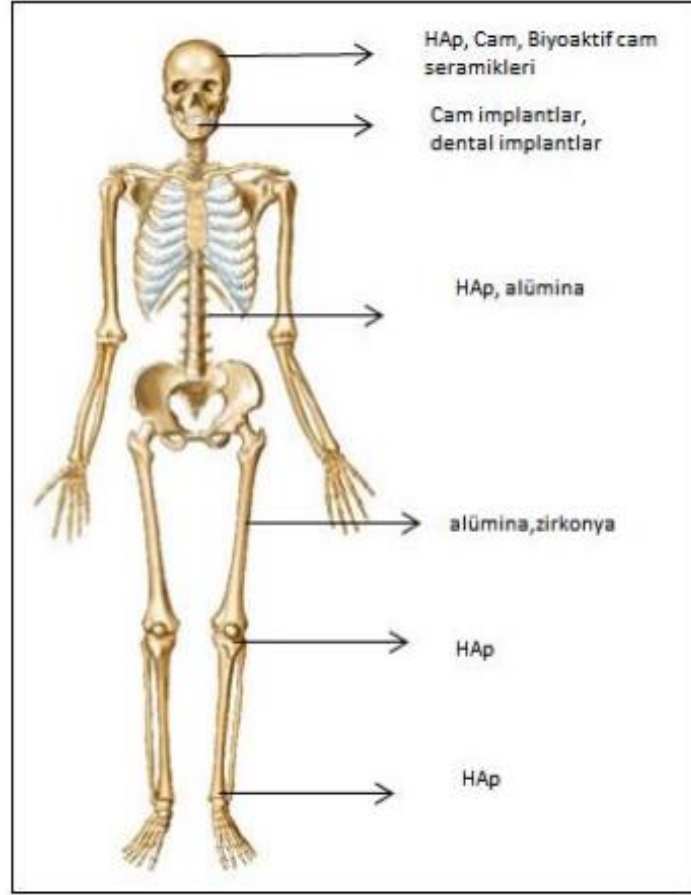
Sonuç olarak biyoseramik malzemelere olan ihtiyacın arttığı gözlemlenmektedir. Seramik malzemeler; polikristal (alüminia ve Zr), biyoaktivite yeteneği bulunan camlar, biyoaktivite yeteneği bulunan cam seramik ya da biyoaktivite yeteneği bulunan kompozit yapıları (polietilen – hidroksiapatit) şekillerinde hazırlanabilmektedir. Tıbbi alanda bu malzemeler uygulanmaktadır. Gözlük camlarında, hastalıkların teşhislerinde kullanılan cihazlarda, termometrelerde, doku kültürü alınırken kullanılan kapların yapısında ve endoskopi yaparken kullanılan fiber optik kablolarda da biyoseramik malzeme türleri kullanılmaktadır (Kaygılı, 2011, Pasinli, 2004b).

Seramik malzemelerin tercih edilmesinde; mekanik dayanımı, biyouyumluluğu, kemik dokusu ile benzerliği ve termal kararlılığı gibi özellikleri belirleyici rol oynamaktadır. Biyoseramiklerin bu karakteristik özellikleri sebebiyle insanların yaşam standartlarını yükseltmiş ve farklı uygulanma şekilleriyle organ işleyişlerindeki aksaklıkların tedavi yöntemlerini genişletmiştir (Naik, 2019). Seramiklerin iyi özelliklerinin yanı sıra dezavantaj olarak görülen kırılabilirlik, gözenekli yapı, düşük çekme kuvveti ve düşük darbe dayanımı gibi özellikleri mevcuttur. Ancak yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte biyoseramikler ve kompozitleri vücut sıvısına inert olması ve diğer avantajlarından ötürü birçok farklı tedavi yaklaşımında kemiğin yerine veya yardımcı olarak kullanılmaktadır. Biyoseramiklerin karbon seramiği olan türleri kan sıvısına inert olduğundan kalp kapakçığı uygulamalarında tercih edilmektedir. Cam seramiklerinin ise tümör tedavileri için özel olarak geliştirilmektedir (Köseoğlu, 2009; Kıyıcı, 2011) . Şekil 3.3'te insan vücudunun yapısı, biyomalzeme olarak kullanılan seramiklerin kullanıldığı yerler gösterilmiştir (Shanmugam, Sahadevan, 2018). Bir seramik malzemenin biyomalzeme olarak tercih edilmesi ve kullanılması için bazı özellikleri sağlaması gereklidir. Bunlar:

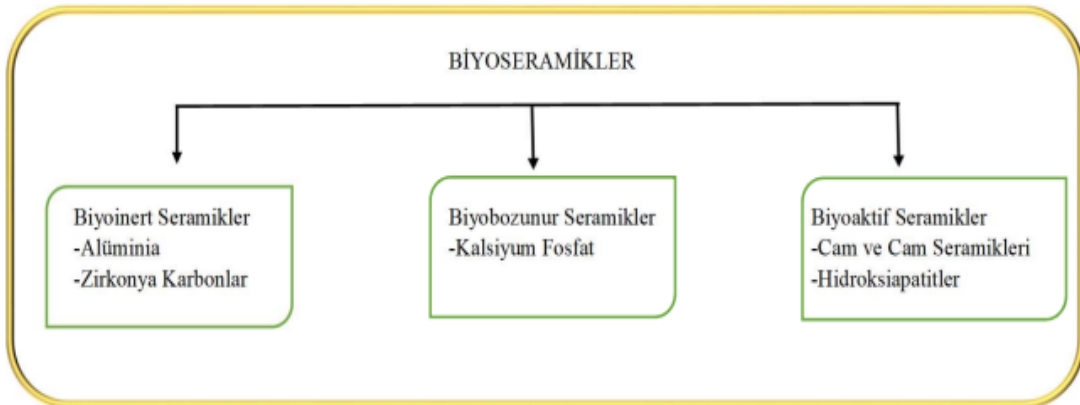
- Toksik özellikler taşıyamaması
- Kanserojen etki taşıyamaması
- Alerjik olmaması
- Vücut ile biyouyumlu olması
- Kullanıldığı bölgede etkili fonksiyonlar sergilemesi (Wong ve Bronzino, 2007).

Birçok biyoseramik türü bilinmesine rağmen yalnızca küçük bir kısmı vücut için biyouyumlu özellikler taşımaktadır. Biyouyumlu özellikler taşıyan seramikler fizyolojik

ortamlarda sergiledikleri bağıl reaktivite faaliyetlerine göre Şekil 3.4’ te gösterildiği gibi üç ana başlık altında sınıflandırılabilir (Naik, 2019)



Şekil 3.3. İnsan vücudunda kullanılan seramikler (Shanmugam, Sahadevan, 2018)



Şekil 3.4. Biyoseramiklerin bağıl reaktivitelerine göre sınıflandırılması (Naik, 2019)

Biyoinert yapılı seramikler; uygulandıkları bölgede bulunan çevre dokular ile etkileşime girmezler. Sergiledikleri minimum miktarda kimyasal ve fiziksel dönüşüm sebebiyle son derece karalıdır. İmplant edildikleri zaman vücut dokusu tarafından karşılaştığı tepki tolere edilebilecek düzeydedir. Bu seramikler yabancı maddeler ile karşılaştıklarında çevresinde kapsülasyon oluşturarak yabancı madde tepkisi olarak adlandırılan bir tepki meydana getirirler. Bu seramiklerden üretilen implantlar, liflerden oluşan bir doku tabakasıyla çevrelenirler. Oluşan lifli yapı aslında vücut dokusunun izolasyonunu sağlayan bir tür koruma tepkisidir. Biyoinert yapılı seramikler uygulandıkları bölgede bulunan kimyasallar ile tepkimeye girmediğinden vücut ile de tepkimeye girmezler. Bu durumun asıl sebebi biyoinert olan malzemelerin kendisinden daha aktif olan başka maddelerle zaten tepkimeye girmiş olmasıdır. Biyoinert malzemelerin çoğu metaller veya metal oksitleridir. Bu malzemeler hücrelere bitişik yaşayabilir ancak tepkimeye girmezler. Biyoinert yapılı biyomalzemeler protez uygulamalarında kullanılan ilk malzemelerdir. Bu malzemelerin yüksek basma mukavemeti ve mükemmel aşınma direnci değerleri mevcuttur. Ancak uygulandıkları bölgedeki çevre dokularla bağ oluşturmaması biyoinert malzemeler için çok büyük bir dezavantajdır. En bilinen biyoinert seramik örnekleri alüminia, zirkonya ve silisyum nitrürdür (Kıyıcı, 2011; Yazıcı, 2003).

Biyobozunur yapılı seramikler; sergiledikleri en belirgin özellikleri vücut tarafından bozunmaya uğraması ve emilebilmesidir. Bu tür seramikler bozunurken meydana çıkan kimyasallar insan sağlığına olumsuz bir etki yapmadan metabolizma yoluyla normal olarak işlenebilmektedir. Meydan gelen bu erimenin kontrolü yüzey alanı ve bileşimler ile sağlanabilir. Biyobozunur yapılı seramikler çene kemiği ve diş uygulamalarında kullanılmaktadır. Zaman içerisinde aşamalı olarak vücut dokularının yerine geçen yapıların oluşturulmasında ve dolgu maddelerinin bileşimlerinde de kullanılmaktadır. Bu tür seramiklerde en bilinen seramik kalsiyum fosfattır (Bilotte, 2000).

Biyoaktivite özelliğine sahip seramikler; doku veya kemik ile doğrudan kimyasal bağlar oluşturarak bağlanma gerçekleştirir. Böylece uygulandığı bölgedeki dokulara yük aktarımını ve çevredeki dokuların yükünü paylaşma gibi üstün yetenekleri mevcuttur. İmplantasyon yapılan bölgedeki dokular genelde malzemeye entegre şekilde

büyümektedir ancak bazı uygulamalarda ise malzemenin içerisine yönelerekte büyümektedir. Yüzey aktif olarak tanımlanan seramikler düşük çözünürlük değerine sahiptir. İskelet sistemine implante edildiklerinde vücut ile uyumluluk dereceleri çok iyidir. Ancak tüm bu avantajlarına karşın çok düşük mukavemet ve kırılma tokluğu değerlerine sahiptirler. Bu da yüke maruz kalacak bölgelerde kullanımını sınırlamaktadır. Daha çok yüklenme olmayacak bölgelerde tercih edilirler veya diş ve çene kemiğine yapılan uygulamalarda Ti, Co-Cr ve paslanmaz çeliklerin yüzey kaplamasında kullanılmaktadırlar (Avcı, 2010). En bilinen biyoaktif seramikler düşük silikalı camlar ve farklı versiyonlardaki kalsiyum fosfatlardır. Kalsiyum fosfatlar kemik ile mükemmel derecede benzerdir. Bu seramiklerin yüzey aktif özelliklerini arttırmak için gözenekli yapıda üretimi gerçekleştirilir. Alümina (biyoinert malzeme) ve hidroksiapatit (biyoaktif malzeme) için eşekslenli gözenek (0,3 – 0,4 mm) değerleri beklenir böylece kemiğin gözeneklerin içerisine doğru büyümesi kolaylaşır. Cam ve cam seramikleri ile hidroksiapatitler biyoaktif seramiklerin en önemlileridir (Bilotte, 2000).

3.4.1. Oksit Biyoseramikler

Alümina (Al_2O_3), zirkonya (ZrO_2) ve titanyum oksit (TiO_2) metal oksit malzemelerin başlıca örneklerindendir.

Alümina geçtiğimiz 30 yıllık süreçte kullanılmaya başlanan tipik bir biyoinert malzemedir. Mükemmel derecede kararlı ve kimyasal tepkimelere inettir. Yüksek derecede aşınma direncine sahiptir ancak metallerle kıyaslandığında daha düşük miktarda kırılma tokluğu ve çekme mukavemet değerleri gösterirler. Bu sebeple alümina sadece baskı yüklerine maruz kalan bölgelerde kullanılabilir. Alümina fiziksel yapı olarak çok sert bir malzemedir. Sertlik değerleri 20-30 GPa arasında değişmektedir. Bununla birlikte düşük sürtünme ve düşük aşınma direnci alüminanın diğer özelliklerindendir. Bu kabiliyetleri ile alümina eklem implantları için tercih edilen malzemeler arasında önemli bir yere sahiptir. Alümina tam kalça kemiği implantlarında, diş implantlarında bunların yanısıra femoral gövdelerin ve gözenekli yapılara sahip aralayıcıların yüzey kaplamalarında gözenekli bir yapı şeklinde kullanılır (Bilotte, 2000;

Farid, 2019). Tablo 3.4' te %99.7 saflıktaki alümina malzemesinin mekanik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 3.4. %99.7 saflık değerindeki alüminanın mekanik özellikleri

Özellik	Değer
Yoğunluk (gr/cm ³)	3,96
Çekme Dayanımı (MPa)	220
Eğme Dayanımı (MPa)	410
Elastite Modülü (GPa)	375
Kırılma Tokluğu (MPa.m ^{1/2})	4-5

Zirkonya yüksek kırılma tokluğuna, yüksek mukavemete, mükemmel aşınma ve korozyon direncine, düşük ısıl iletkenlik, yüksek sertlik ve korozyon direnci yeteneğine sahiptir. Ayrıca kimyasal kararlılığa ve iyi derecede biyouyumluluğa sahiptir. Sahip olduğu bu iyi özellikler sayesinde zirkonyanın biyomalzeme olarak kullanımı için oldukça uygundur. Şekil 3.5' te zirkonyadan üretilmiş biyomalzemelerin örnekleri gösterilmiştir (Akyıldız, 2014).



Şekil 3.5. Zirkonyadan üretilmiş biyomalzemeler

Zirkonyanın yapısı oda sıcaklığında monoklinik, 1180°C ile 1205 °C'leri arasında ise tetragona bu sıcaklıkların üzerindeyse kübik bir yapıda bulunur. Zirkonyanın

yapısındaki bu değişimler, malzemenin hacminde değişikliklere neden olup yapısal hasarlar meydana getirmektedir. Bu durumun önüne geçmek için zirkonyanın; kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), alüminyum (Al) ve itriyum (Y_2O_3) ile kararlılık sağlanmaktadır. Bu stabilizatörler arasında en çok tercih edilen ytriyumdur. İttriyumla kararlılık sağlanan zirkonyaya yüksek mekanik dayanım ve oda sıcaklığında da boyutsal kararlılıkyetenekleri kazandırılmış olur (Manicone, 2007). Tablo 2.5'te biyomalzeme olarak tercih edilen zirkonyanın mekanik özellikleri belirtilmiştir (Manicone, 2007).

Tablo 3.5. Zirkonyanın mekanik özellikleri (Manicone, 2007).

Özellik	Değer
Yoğunluk (gr/cm^3)	5,5-5,6
Basma Mukavemeti (MPa)	1700-2000
Sertlik(HV)	410
Elastite (GPa)	195-210
Poisson Oranı	0,27

3.4.2. Kalsiyum Fosfat Seramikleri

Kalsiyum (Ca) ile fosfatların (P) çoklu oksit bulunduran formları biçimindeki yapılardan oluşan kalsiyum fosfat seramikleri, biyoaktif seramikler açısından umut verici ve yenilikçi bir malzemedir (Prezas ve diğ., 2013). Kalsiyum fosfat seramikleri; kalsiyum (Ca^{+2}), fosfat (P^{+5}) ve oksijen (O^{-2}) olmak üzere üç ana elementten oluşur. Bu üç temel element gezegenimizin yüzeyinde çokça bulunmaktadır. Oksijen elementi dünya yüzeyinde en fazla bulunan miktarda bulunan (~%47 kütle) kimyasal element, kalsiyum beşinci sırada (~%3,3-3,4), fosfor elementi ise (~%0,08-0.12 kütle) kütlece buluma oranı sıralamasında ilk 20 içerisinde bulunmaktadır (Dorozhkin. 2011). Kalsiyum fosfat seramiklerinin başlıca örnekleri; hidroksiapatit [HAp, $Ca_{10}(PO_4)_6 OH_2$], trikalsiyum fosfat [TCP, $Ca_3(PO_4)_2$], tetrakalsiyum fosfat [TTCP, $Ca_4(PO_4)_2O$] olarak sayılabilir (Kaygılı, 2011). Ca / P oranı 0,50 ve 2,0 arasında

değişen, bileşiminde iyon bulunmayan 12 farklı kalsiyum fosfat bilinmektedir. Tablo 3.6’da bu kalsiyum fosfat türleri gösterilmiştir (Dorozhkin, 2011).

Bilinen kalsiyum fosfat türleri arasında sadece bazılarının içerisinde bulunan bileşikler biyomalzeme olarak kullanımında faydalı olarak değerlendirilir. Bunun sebebi Ca / P 1’den daha düşük olan kalsiyum fosfatlar çözünürlük ve asitlik değerleri nedeni ile biyomalzeme olarak kullanılamaz ve vücuda implante edilemez (Dorozhkin, 2010a).

Tablo 3.6. Farklı miktarlarda Ca / P mol oranı bulunduran kalsiyum fosfat türleri ve formülleri (Dorozhkin, 2011)

Ca / P Mol	Adlandırılması	Kimyasal Formülü	Kısaltması
2,0	Tetrakalsiyum Fosfat	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	TetCP veya TTCP
1,67	Oksiapatit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	OA, OAp, OXA
1,67	Flüorapatit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	FA veya FAp
1,67	Hidroksiapatit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	HAp, OHAp veya HA
1,50-1,67	Kalsiyum Eksikliği	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	CDHA veya Ca-def
1,20 - 2,20	Amorf Kalsiyum Fosfatlar	$\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_x \cdot n\text{H}_2\text{O}$	ACP
1,50	α - Trikalsiyum Fosfat	$\alpha - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	α – TCP
1,50	β - Trikalsiyum Fosfat	$\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	β – TCP
1,33	Oktakalsiyum Fosfat	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	OCP
1,0	Dikalsiyum Fosfat Dihidrat	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	DCDP
1,0	Dikalsiyum Fosfat Susuz	CaHPO_4	DCPA veya DCP
0,5	Monakalsiyum Fosfat	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	MCPM

Kalsiyum fosfatlar kemiklerin, dişlerin, geyik boynuzlarının ve memelilerin tendonlarının yapısında doğal şekliyle bulunmaktadır. Diğer biyomalzemelerin hammaddeleri ile kıyaslandığında; düşük yoğunluğu, mükemmel biyouyumluluğu, kimyasal kararlılığı, biyoaktifliği ve kemik yapısı neredeyse aynı mineral yapısı ile çok çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanım imkanı sunmaktadır. Kemik yapısında bulunan apatitlerin kimyasal yapısına benzeyen yapısından dolayı kalsiyum fosfat kaynaklı üretilen malzemeler son yıllarda biyoseramikler alanında oldukça ilgi çekmektedir. Tüm bunların yanısıra özellikle sert dokuların tedavisinde ve yeniden inşasında yaygın olarak uygulanmaktadır (Prezas ve diğ., 2017; Macchetta ve diğ., 2009; Wang ve diğ., 2018; Lopera ve diğ., 2018).

Kalsiyum fosfatların kullanım alanları, kemik kusurlarının tedavisi için implantların üretiminde, ilaç yüklemesi ve salınmasının kontrolü için kapsülleme materyallerinde, biyokompozit yapılarında dolgu malzemesi görevinde, ana malzemesi metal ve biyoaktif olmayan implantlarda biyoaktifliğinden dolayı yüzey kaplaması olarak, genlerin iletiminde aracı madde olması gibi birçok farklı alanda gelişmektedir. Bütün bunların yanısıra yapılan birtakım yeni çalışmalarda hidroksiapatit partiküllerinin kansere sebebiyet veren hücrelerin büyümesini, çoğalmasını ya da gelişmesini önlediği ve yavaşlattığını da göstermiştir. Günümüzde de kalsiyum fosfatlar; doku mühendisliği uygulamaları, ilaç endüstrisi ve kanser gibi çok popüler uygulama alanlarında kullanılmaya deva etmekte ve ilgi uyandırmaktadır (Šupová, 2015; Lopera ve diğ., 2018; Ezhaveni ve diğ., 2013).

Kalsiyum fosfatlar arasında uygulanabildiği alan çeşitliliği açısından en avantajlı olan türler hidroksiapatit (HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ve β -trikalsiyum fosfat (β -TCP, β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) olarak gösterilebilir. Bu iki türünde kemik oluşumu ve bağlanmasını teşvik edici etkileşimlere olanak sağlaması tercih edilmelerinin başlıca sebeplerindendir. Bütün bu sebeplerin yanısıra hidroksiapatitin kemik ve dişlerin inorganik yapısı ile benzerliği dolayısıyla en çok araştırılan biyomalzemelerden olmuştur (Prezas ve diğ., 2017).

Hidroksiapatit (HAp), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülü ile gösterilip; ağırlık olarak bulunma yüzdesi bakımından %39,68 Ca ile %18,45 P içermekte ve Ca/P ağırlık olarak

bulunma oranı 2,151 ve Ca/P mol oranı 1,667 olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hidroksiapatitler; 4,2-8,0 pH aralığında sergiledikleri davranışları ile kalsiyum fosfatlar arasında daha yüksek kararlılık değerlerine sahiptir (Best ve diğ., 2008).

Trikalsiyum fosfatlar (TCP); kimyasal formülleri $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ olup, 1,50 Ca/P atomik bulunma oranına sahip, vücut ortamında çözünabilir ve implante edildiği anda kemik ile değiştirilebilir özelliğine sahip biyobozunur seramiktir. TCP'nin en çok kullanılan türleri α - TCP ve β - TCP' dir (Best ve diğ., 2008).

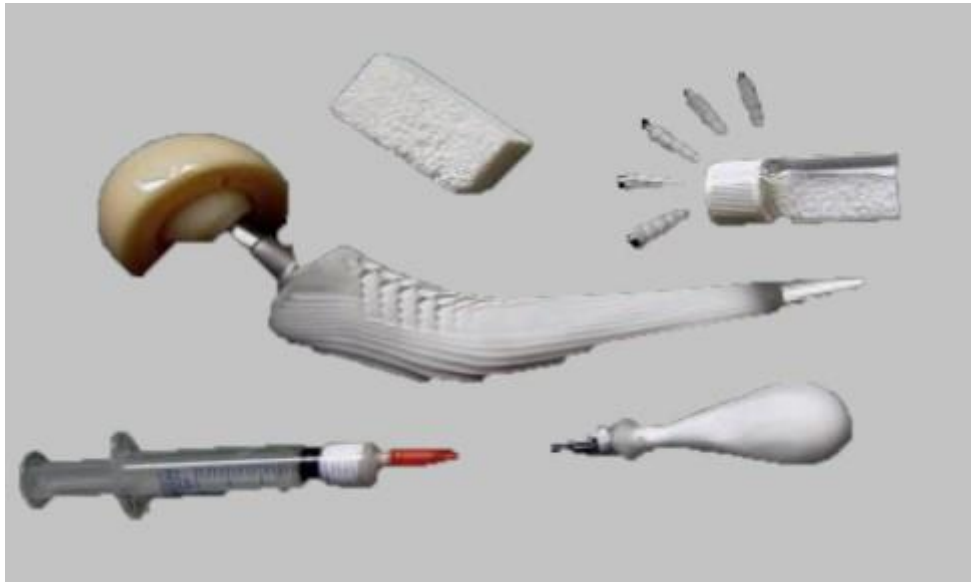
İnsan vücudundaki apatitlere en fazla benzeyen, en düşük miktarda çözünen ve en düşük miktarda emilen kalsiyum fosfat türü HAp' tır. Ancak TCP'ler hidroksiapatitler ile kıyaslandığında emilim hızları oldukça yavaştır (Kaygılı, 2011).

Kalsiyum fosfatların kemik implantlarında tercih edilmesinin en önemli sebebi biyolojik apatitlerin kimyasal yapısı ile olan benzerliğidir. Kalsiyum fosfatların avantajları genel olarak; zehirli olmaması, vücut ile biyolojik olarak uyumu, vücut tarafından yabancı madde olarak kabul edilmemesi, implante edildiğinde belirgin olarak sergilediği biyoaktif davranışları ve sağlıklı durumdaki kemik dokularının yeniden şekillendirilmesinde çevre dokular ile bütünleşmesidir. Bu durum implant ile kemik arasında osseointegrasyon şeklinde tanımlanan fizikokimyasal bağlanmaya olanak tanır. Bütün bunlara ek olarak kalsiyum fosfatlar, yeni kemik oluşumunda iskele görevi (osteokondüktif) görmekte ve kemik dokusunun adezyonunu ve çoğalmasını teşvik etmektedir. Ancak tüm bu avantajlarına karşın kalsiyum fosfatların kırılabilirlik ve düşük dayanma direnci gibi zayıf mekanik özellikleri aşırı yüke maruz kalacak kemik ikamelerinde kullanımlarını engellemektedir (Dorozhkin, 2010a).

Kalsiyum fosfat seramiklerinin tıpta ve dental uygulamalarda biyomalzeme olarak kullanımı 20. yüzyıldan itibaren gelişerek artış göstermiştir. Kalsiyum fosfatların; ortopedik implantlarda kaplama olarak, dental uygulamalarda, yüz ve kulak kemiklerinde, kalça ve dizlerdeki problemlerin çözümünde kullanılan protezlerin yapı malzemesi olan kemik tozu göreviyle kullanımı gibi birçok farklı alanda kullanımı mevcuttur. Bu seramiklerin üretim süreci 1000 °C ve 1500 °C'lerde gerçekleştirilen sinterlenme işleminin ardından farklı yöntemlerle sıkıştırılmasıyla gerçekleşir. Biyobozunur seramik türlerinden olan kalsiyum fosfat seramikleri biyolojik ortamda

türüne ve ortam şartlarına bağlı olarak farklı hızlarda ve sürelerde bozunmaktadır (Kaygılı, 2011; Sönmez, 2011).

Kalsiyum fosfat seramiklerinin yapısal olarak gözenekli biçimde hazırlanabilmesi en önemli avantajlarından biridir. Bu da kemik yapısının, bu seramiklerin gözenekleri içerisine doğru büyümesine ve beraberinde oluşan ara yüzün mekanik özellikleri bakımından oldukça kararlı olmasına olanak sağlar. Bu avantaj aynı zamanda gözenekli yapılara sahip implantların kemik oluşunu teşvik edecek yapı iskeletlerinde kullanılmasını sağlar. Gözeneklerin büyüklüğünün kontrol edilebilirliği açısından en avantajlı materyal mercanlardır. Bunun sebebi mercanların sahip olduğu mikro yapıdır. Malzemelerin dayanımın değerlerinde gözeneklilik miktarındaki değişime bağlı olarak artış ve düşüş yaşanmaktadır. Gözenekli yapıdaki kalsiyum fosfatların sentetik olanları kemiklerde oluşan deformasyonların giderilmesinde toz olarak kullanılırken, hidroksiapatit malzemelerse diş implantasyonlarında kaplama malzemesi olarak tercih edilebilmektedir (Kaygılı, 2011; Sönmez, 2011). Şekil 3.6’ da kalsiyum fosfat seramiklerinden üretilen ticari ürünlerden örnekler verilmiştir (Dorozhkin, 2010a).



Şekil 3.6. Kalsiyum fosfat kaynaklı biyomalzeme örnekleri (Dorozhkin, 2010a)

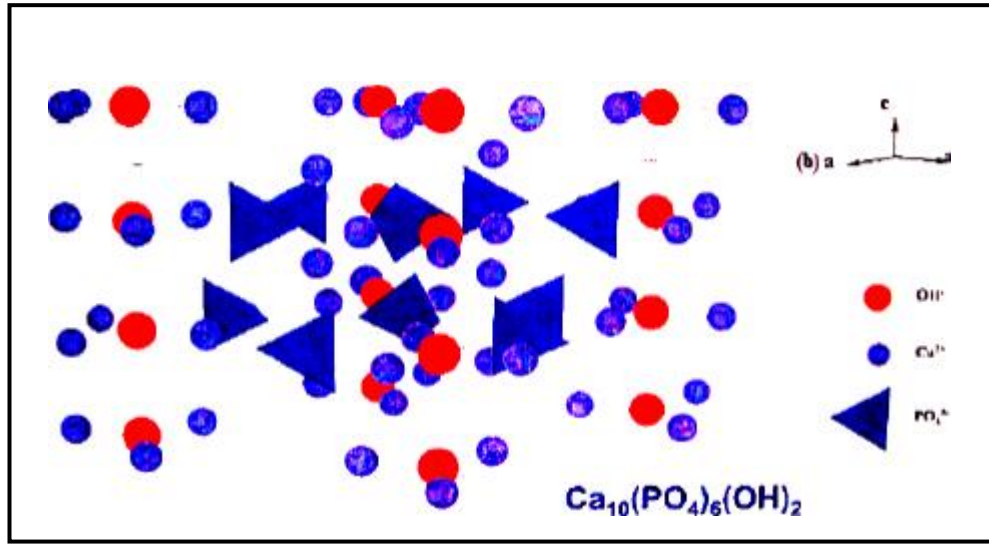
Kalsiyum fosfat ailesinin en çok bilinen üyelerinden hidroksiapatit (HAp) kemiğin mineral yapısına benzerliği dolayısıyla; kemik kusurlarının onarılmasında, kemik

ilaveleri ve metal implantlarının yüzeylerinin kaplanmasında kullanılmaktadır (Karimzadeh ve diğ. 2014).

3.4.2.1. Hidroksiapatitler

İnsan vücudunda bulunan apatitler sert dokuların mineral fazını meydana getirmektedir. Apatitler genel olarak florapatit, hidroksiapatit ve klorapatit olarak sınıflandırılmaktadır ve apatit grupları; OH^- , F^- ve Cl^- iyonlarından meydana gelmektedir. Bu temel grupların birisi olan hidroksiapatitler tıbbi alanda implantasyon malzemelerinin en önemlilerden biri olarak sık sık kullanılmaktadır. Bunun sebebi hidroksiapatitlerin kalsiyum – fosfat içerikli olmasıdır. Kalsiyum – fosfatın, hidroksiapatitteki bulunma oranı (Ca/P) vücudumuzda bulunan kemiklerdeki ve dişlerdeki Ca/P bulunma oranına çok yakın değerdedir (Lin ve Wang, 2011). Literatürde hidroksiapatitin sembolize edilmesi HA, HAP, HAp veya OHap şeklinde olurken; kimyasal formülü ise $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ veya yaygın şekilde $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ gösterilmektedir. İdeal yapıdaki hidroksiapatitlerde Ca/P oranı 1,67; yoğunluk değeri ise 3.15 cm^3 olmalıdır. HA, kimyasal yapısının kemiklerin ve dişlerin mineral yapısına benzemesi sebebiyle sıkça tercih edilen biyoseramikler türlerinden biridir. Ayrıca kemik ile direkt bağ kurması, osteokondüktiflik olarak tanımlanan implantın uygulandığı bölgedeki canlı hücrelerin malzemenin boşluklu yapısının iç kısımlarına doğru ilerlemesini teşvik etmesi, mükemmel derecede biyoaktif olması ve biyouyumluluk kabiliyetleri nedeniyle ortopedik ve diş uygulamalarda, protez üretiminde yapay kemik rolünde ve metal malzemelerin yüzey kaplamalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Hidroksiapatit kaplama malzemesi olarak kullanıldığında, metal biyomalzemelerin en ciddi dezavantajlarından olan aşınma ve aşınma sonrası problemlere çözüm getirilmiş olur. Kaplama bariyer görevi görerek metal malzemenin uygulandığı bölgenin biyolojik ortamı ile etkileşime girip aşınma ve bunun neticesinde zehirli iyon salınımını önlenmiş olur (Carter ve Norton, 2007; Simon ve diğ., 2009).

Hidroksiapatitlerin kristal yapısı hegzagonal örgü yapısındadır ve $\text{P6}_3/\text{m}$ uzay grubunda bulunmaktadır. Şekil 3.7’de ise hidroksiapatitin kristal yapısı gösterilmiştir (Kıyıcı, 2011). HA atomik dizilişinin karakterizasyonu ise; 120° açı yapan 3 tane *a*-ekseni ile bunları 90° kesen bir adet *c*-ekseni ile modellenerek yapılmaktadır.

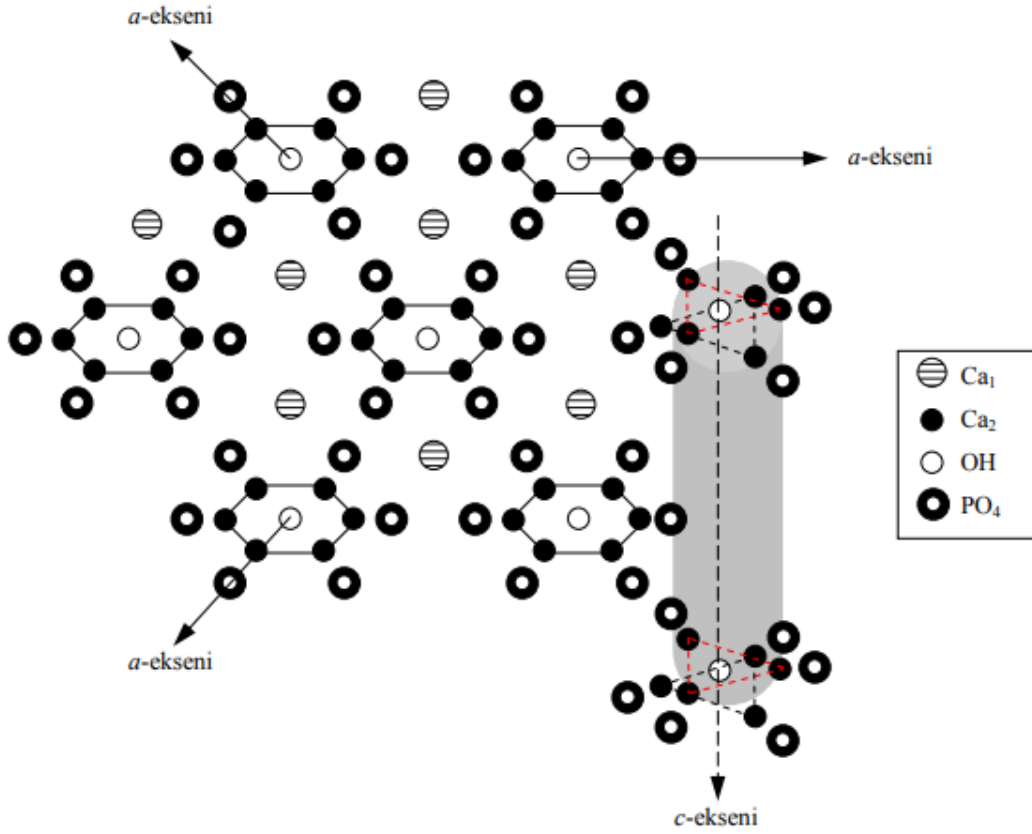


Şekil 3.7. Hidroksiapatitin kristal yapısı (Kıyıcı, 2011)

Tanımlanan en küçük yapı birimi kabul edilen birim hücresi için HA kristali Şekil 3.8’de gösterildiği üzere hekzagonal (altıgen) yapıda birbirine çok yakın mesafede paketli halde bulunan Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve OH^- oluşmaktadır. Modellenen birim hücrede konumu baz alındığında 10 adet kalsiyum (Ca) atomu Ca_1 ve Ca_2 şartı ile iki farklı türde sınıflandırılmaktadır. Diğer dört adet kalsiyum atomu ise gösterimin içinde oktahedral (sekizyüzlü) mevkinin Ca_1 konumunda gösterilir ve hekzagonal sütunun köşelerinde konumlanan ve hidroksilleri çevreleyen altı adet Ca atomuysa Ca_2 mevkiinde bulunmaktadır. Ama Ca_2 atomlarıyla aynı düzlem üzerinde bulunmazlar, üçlü gruplardan biri $z = 0,25$ ve öbür üçlüden oluşan grup $z = 0,75$ ekseninde üçgen şeklinde konumlanırlar. Altı adet Ca_2 atomu gibi biçimlenen altı tane PO_4^{-3} $z = 0,25$ ile ve $z = 0,75$ arasında sarımlı ve tetrahedral (dört tane üçgen yüzlü) biçiminde dizilmektedir. Fosfatların meydana getirdiği gruplar hidroksiapatitlerin yapı anlamda kararlılığını meydana getiren iskelet yapıyı çatı ağını oluşturmaktadırlar. Şekil 3.8’de hidroksiapatitin atomik konumlanması gösterilmiştir (Shi, 2006).

Vücutta bulunan HA ‘nın stokiyometrik, yapısı, fiziksel özellikleri ve mekanik özellikleri saf HA’dan birtakım farklılıklar göstermektedir. Bu durumun sebebi HA’ların iyon yer değiştirmesine yatkınlığının bulunmasıdır. Vücudumuzda bulunan HA’larda genel olarak kalsiyum eksikliği bulunmaktadır (Ca/P oranının saf HA’nın stokiyometrik değeri olan 1,67’ ten düşük olması). Biyolojik hidroksiapatitlerde eksik olan kalsiyumun yerini her daim karbonat alır. Bu yer değiştirmeler; Ca^{+2} yerine Mg^{+2} , Na^+ , K^+ , Sr^{+2} , ya da Ba^{+2} ; PO_4^{-3} için H_2PO_4^- , HPO_4^{-2} ve SO_4^{-2} ve OH^- için ise

F^- , Cl^- ve CO_3^{2-} şeklinde gerçekleşmektedir. Hidroksiapatitlerin yapısında bulunan herhangi bir grubun başka bir gruba yer değiştirmesinin sonucunda karakteristik özelliklerini belirleyen; örgü parametreleri, kristal yapısı ve simetrisi, ısı özellikleri, morfolojik yapısı, çözünürlülüğü gibi birçok fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliğinde değişikliklere sebebiyet vermektedir (Shi, 2006).



Şekil 3.8. Hidroksiapatitin atomik konumlanması (Shi, 2006)

Hidroksiapatitlerin mekanik yapısını belirleyen değerleri; ölçümün gerçekleştirildiği yöntem, HA'nın gözeneklilik yapısı, tanecik boyutlarının büyüklüğü, ve safsızlık değerleri gibi ölçütler de önemli derecede etkilemektedir. HA'lerin en bilinen mekanik özelliği oldukça kırılgan yapıda olmasıdır. Mekanik dayanımı ve kırılma tokluğu değerlerinin oldukça düşük olması yüke maruz kalacak alanlarda kullanımını sınırlamaktadır (Keskin, 2000; Shi, 2006).

HA molekülleri alkali yapıdaki çözeltilerde çözünmezler ancak asidik yapıdaki çözeltilerde çözünürler bunların yansıra saf suda ise çok küçük miktarlarda çözünme gösterirler. Ayrıca hidroksiapatitlerin çözünme durumunu aminoasitlerin, proteinlerin, enzimlerin ve başka organik bileşiklerin varlığı etkilemektedir. Bu durumu meydana getiren faktörler hidroksiapatitin biyouyumlu yapıda olması ve farklı bileşikler ile girdiği kimyasal tepkimelerdir. Çözünme hızı bunlarla birlikte hidroksiapatitin şekline, gözenek yapısına, kristal boyutlarına, ve kristalleşirken sergilediği farklılıklara bağlıdır. Sinterleme işlemi uygulanmış hidroksiapatitlerin çözünürlük değerleri oldukça düşüktür ve derialtı dokusunda çözünme hızı yaklaşık olarak 0,1 mg/yıl civarındadır. Ayrıca hidroksiapatitler protein vb. organik yapılar ile aktif bir şekilde tepkime verirler (Shi, 2006).

Hidroksiapatit, biyoseramiklerinin üretiminde en sık kullanılan yöntemler; yaş kimyasal çöktürme tekniği, sol jel metodu, termal çöktürme, ultrasonik sprey pirolizi, mekonakimyasal, emülsiyon ve kıyı mercanlarının dönüştürülmesi gibi çeşitli teknikler uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak istenen yapısal özellikleri bulunduran, fazla sayıda malzeme üretimine olanak sağlayan ve kimyasal açıdan tehlikeler barındırmayan bir başka yöntem ise katı-hal tepkimeleri metodu ile HA üretilmesi üzerine pek fazla çalışılmamıştır. Bunun sebebi bu metodun fazla maliyetli olması ve metodun bir kısmını oluşturan sıcak izostatik presleme aşamasında oluşan problemler sebebiyle uygulanabilirliğinin düşük olmasıdır. HA tozlarının üretimi; sulu çözeltilerinin içinde yaş kimyasal çöktürme tekniği ile yapılmaktadır. Bu metot uygulanırken yaşanan en büyük problem bu tekniğin stokiyometrik olmaması ve üretilen tozun bir kısmının yüksek biyoçözünürlük değerlerindeki α -TCP ya da β -TCP fazların ayrışmasının neticesinde zayıf ısı kararlılık değerleri sergilemesidir. HA'nın içerisinde düşük miktarlarda β -TCP bulundurur böylece yapay kemik biyolojik kemiğe seri bir şekilde çözünüp yine seri bir şekilde tutunmasını sağlar. Ancak HA'nın içeriğinde fazla β -TCP bulunması implante edilecek kemiğin mekanik yeteneklerinde ve kimyasal yapısında önemli problemlere yol açar. Bu sebeple üretilen HA tozlarının içeriğinde bulundurduğu β -TCP oranının kontrol edilmesi oldukça önem arz etmektedir. Bu anlamda sol-jel metodu yüksek olmayan sıcaklıklarda moleköl ve homojen yapıli karışımların nano boyutlarındaki kristallerinin üretiminde büyük bir avantaj sağlamaktadır (Liu ve diğ., 2001; Pandamabhan ve diğ., 2009).

Bahsedilmesi gereken bir başka önemli husus ise; katkı maddeli hidroksiapatitlerin üretimi gerçekleştirilirken, katkı maddesi olarak kullanılacak elementin zehirli etkiler oluşturmaması, ve biyouyumluluk açısından dezavantajlı olmamasıdır. Seramik malzemelerin içeriğinde bulunan bazı element veya üretim esnasında malzemeye bulaşmış olan kirlilik vücut için toksitite oluşturabilir. Bunların yanısıra bazı elementler yalnızken vücutta tehlike oluştururken seramik malzemenin içerisinde tehlike oluşturmazlar. Örneğin; fluoroapatit içerdiği flor elementinin zehirli olmasına karşın vücut için herhangi bir dezavantaj oluşturmaz (Boch and Niepce, 2007).

3.4.2.2. Tri Kalsiyum Fosfat

Tri kalsiyum fosfat (TCP), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ formülü ile sembolize edilip, α , β , γ ve süper α şekillerinde kristal yapılar oluşturmaktadır. biyomalzeme olarak kullanılan türleri; α ve β formlarında kristalleşebilen bir kalsiyum fosfat seramiğidir. Süper α ve γ fazları yüksek basınç fazlarıdır ve yaklaşık 1500 °C ve üzerindeki sıcaklıklarda görülmektedir. Bundan dolayı biyomalzeme olarak kullanılmaya en uygun türler α - TCP ile β - TCP yapılarıdır. Saf halde bulunan hidroksiapatitler ile saf halde bulunan β - TCP'nin üretimleri çözeltilerden direk yapılmaktadır. β - TCP, katı hal tepkimeler ile ya da çözeltilerden üretilmiş, uygun şartlarda ve yapısında kalsiyum eksikliği bulunan apatit yapısına sinterleme işlemi uygulanması ile elde edilir. Yapılan X- ışını kırınımı çalışmaları sonucunda β fazının 1120 – 1290 °C sıcaklık aralığında α fazına dönüştüğü sonucuna ulaşılmıştır. Seramik yapılarda Ca / P oranı düştükçe biyolojik ortamdaki çözünme hızları da artmaktadır. TCP yapılarının Ca / P oranı 1,5'tir. Bu oranın hidroksiapatitlere kıyasla düşük olması sebebiyle TCP yapıları daha hızlı çözünmektedir (Roether, 2004).

Tri kalsiyum fosfat seramikleri ilk aşamada toz şeklinde hazırlanıp sonrasında kemik kusurlarının tedavisinde kemik çimentosu şeklinde, karma malzemelerin yapısında, bazı malzemelerin kaplama malzemesi olarak kullanılabilir. Tri kalsiyum fosfat seramiklerinin gözenekli bir yapıda olması kemik ve greft yapının yeniden şekilsel olarak inşasında aktif rol oynamaktadır. Biyolojik yapıya ilk implantasyonunda kalsiyum fosfat iyonlarının meydana getirdiği amorf yapılı bir bölge meydana getirmiştir (Mala ve Ruby, 2018).

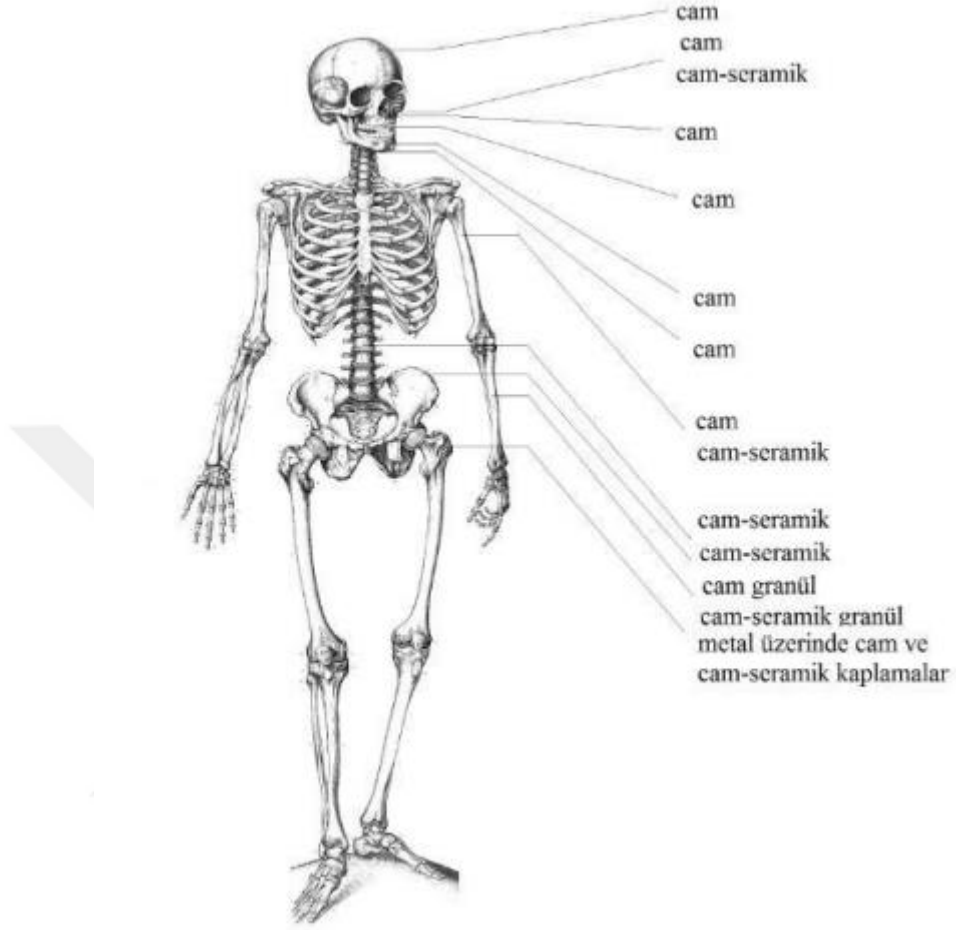
Hidroksiapatitlerin kemik ile doğrudan bağ kurma kabiliyetleri yüksektir ancak β -TCP ise biyolojik ortamda hidroksiapatite kıyasla rezorpsiyon yeteneği daha yüksektir. Mükemmel biyouyumluluk, üstün biyoaktivite ve bazı koşullarda sergilediği osteoindüktif özellikleri sebebiyle diş hasarlarının tedavisi ve kemik onarımı yapılarının uygulamalarında hidroksiapatitlerden daha etkilidir (Krishna ve Chanda, 2018).

3.4.3. Cam ve Cam Seramikleri

Biyoaktif camlar silika (SiO_2) esaslı seramik biyomalzemelerdir. Biyocam bu seramik türleri içerisinde en fazla tanınan türdür. Biyoaktif özelliklere sahip olan bir cam seramiği üretilirken SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 gibi oksitler belirli miktarlarda kullanılmaktadır. Hazırlanan ilk biyocam örneği 1970'lerde Hench ve çalışma ekibinin hazırladığı ve üretilen ilk biyocam özelliği bulunan 45S5 tipi biyocamdır. Bu biyocamın kimyasal yapısı ağırlıkça % 45 silisyum dioksit, % 24,5 sodyum oksit, % 24,5 kalsiyum oksit ek olarak % 6 di fosfor penta oksitten meydana gelmektedir. Biyocamların üretiminde genellikle bu kimyasal formül kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda bu formüle farklı maddeler de eklenerek daha spesifik ve ihtiyaca yönelik üretim ve çalışmalar yapılmaktadır. Biyocamların mükemmel biyoaktif özelliklerine karşın zayıf mekanik davranışlar sergiler bu da biyocamların yüke maruz kalacak bölgelerde kullanımını oldukça sınırlamaktadır (Cao ve Hench, 1996; Gümüşderelioğlu, 2002).

Biyocam malzemeleri diğer cam seramiklerinden farklı kılan en belirgin özelliği, kimyasal yapısının ve implante edildiği bölgedeki yerel dokularla kurduğu bağların kontrolünün mümkün olmasıdır. Bu özellikler biyocam malzemelerinin ihtiyaca ve beklentilere göre tasarlanmasına olanak sağlar. Avantaj olan bu olanak cam-seramikler içinde mevcuttur ama cam-seramiklerinin fiziksel yapılarının heterojen ve mikro olması dolayısıyla kullanım alanları sınırlıdır. Şekil 3.9' da biyoaktif cam ve cam-seramiklerinin insan vücudunda klinik olarak uygulandığı bölgeler gösterilmiştir (Günay ve Yılmaz, 2010). Literatürde biyoaktif camlara çeşitli maddelerin eklenmesiyle yeteneklerinin geliştirilmesinin amaçlandığı çalışmalar mevcuttur. Gürdal çalışmasında sol-jel metodu ile bor (B) ve kobalt (Co) katkılı 45S5 biyocam üretimi gerçekleştirmiştir. Üretilen katkılı biyocamların karakterizasyon testleri sonucunda;

biyocamın kristalitesinin ve biyoaktifliğinin arttığı mezogözenkli malzemeler elde edilmiştir.



Şekil 3.9. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerinin insan vücudunda uygulandığı bölgeler (Günay ve Yılmaz, 2010)

Ayrıca yapılan in- vitro ve in- vivo testlerinde de olumlu sonuçlar elde etmiştir (Gürdal, 2022). Karakaya çalışmasında SiO_2 - Na_2O - P_2O_5 - B_2O_3 - CaO yapısından oluşan biyocam sistemine stronsiyum ilave ederek sonuçta oluşan kompozit yapının biyoaktivite davranışlarını gözlemlemiştir. Üretilen malzeme yapay vücut sıvısında farklı sürelerde bekletildikten sonra biyoaktivite testleri yapılmış ve elde edilen bulgulara stronsiyum katkısının biyoaktivite özelliklerini olumlu şekilde etkilediği sonucuna varılmıştır (Karakaya, 2018).

3.5. Nano Boyutlu Kompozit Biyomalzemelerin Literatürdeki Örnekleri

Nano boyutlu partiküller her biri ondan binlere kadar ulaşan sayılarda atomlar içeren ve kuantum evreninde yer alan nano yapıları malzemelerdir. Nano ebatlarında bulunan her parçacık farklı boyutlarının sonucu olarak farklı özellikler barındırmaktadır (Grotjohann ve diğ., 2012; Gupta ve diğ., 2013). Malzemenin boyutları nanoya doğru küçüldükçe birçok özellikte değişimler meydana gelir. Malzemenin boyutunun nano olmasını hammaddesini oluşturduğu materyale de birçok farklı yapısal özellik kazandırır (Hall ve diğ., 2010; Hoskins ve diğ., 2012). Nano boyutlu malzemeler doğal bir malzemenin yüzeyinin; topografya, enerji, kimyasal özellik gibi bazı özelliklerini simüle etme kabiliyetine sahiptir. Nano boyutlu malzemelerin kazandığı bu yeni özellikler, uygulandığı bölgede dokuların büyümesini geliştirmek amaçlı kullanılmasına olanak sağlar (Kumar ve diğ., 2020). İlerleyen teknolojik gelişmelerle nano boyutlu biyoseramiklerin üretilmesiyle biyolojik ortam için uygun ve fizyolojik yapısı itibarıyla kemik ile benzer fizyoloji, geometrik yapı ve tanecik büyüklüğüne sahip nano seramikler üretilmektedir (Webster, 2001).

Nano boyutlu seramiklerin yüzeysel özelliklerinin sağladığı avantajlardan ortopedik ve dental uygulamalarda kullanılan implantlarda faydalanılmaktadır. Bu avantajlar HA seramikleri, tri kalsiyum fosfat seramikleri, kalsiyum karbonatlar, ve biyoaktif camların kullanımında gözlenebilmektedir. Vücudumuzda bulunan kemik yapılarının inorganik kısmının temel elemanı olan hidroksiapatit, sert dokuların onarımında sıkça tercih edilen bir malzeme haline gelmiştir. Nano boyutlu bu malzemeler implant üretiminde kullanıldığında toksik özellikler sergilemez ayrıca antijenik bakımdan aktif değildir ve kansere sebebiyet vermez. Nano seramikler bazı koşullarda kemik olmaksızın direkt bağlanabilirler (Webster, 2001).

Nano boyutlu seramikler diğer seramikler ile mukayese edildiğinde tanecik boyutu ile birlikte yüzeyi oluşturan gözenek çapının çapının da küçülmesi sebebiyle daha yüksek yüzey pürüzlülüğüne sahiptir. Bu da kemikte bulunan osteoblast hücrelerine kemiğe tutunma noktasında avantaj sağlar. Doku ile implant arasındaki yüzeyde oluşan yük ve gerilme dağılımında dengesizlikler oluşabilmektedir. Bu durum ise implantasyon yapılan kemikte rezorpsiyona (osteoliz) sonucunda da doku ile implant arasındaki bağda gevşemeye ve bozulmaya sebebiyet vermektedir. Bundan dolayı oluşabilecek

dengesizlikleri minimize etmek için seçilecek malzemenin fizyolojik olarak kemik ile benzer mekanik özelliklere sahip olması gerekmektedir. İşte tüm bu faktörler göz önünde alınarak yapılan araştırmalarda nano boyutlu seramiklerin diğer seramiklerle kıyaslandığında kemiğe yakın sertlik, bükülme ve sıkıştırma ve gerilme değerleri sergileyecek şekilde üretilebileceği sonucuna varılmıştır (Webster, 2001).

Nano boyutlu seramiklerin boyutları, yapısının doğurduğu avantajları, karakteristik fiziksel ve kimyasal özgüllükleri ve hızlı değişme gibi avantajları; ilaç dağıtımı, kemik kusuru tedavileri gibi ortopedik uygulamalarda ön sıralara taşımaktadır. Bu seramiklerdeki geometri ve boyut farklılıkları değişik yöntemler ile hazırlanmasına ve farklı ortopedik tedavilerde kullanılmasına olanak tanır. Örneğin nano seramiklerin 1-100 nm skala aralığında 4 farklı türde faz içermekte olup bunlar; sıfır boyutlara sahip olan 0-D olanları partikül, bir boyutlara sahip olan 1-D olanları visker ya da tel, iki boyutlara sahip olanları 2-D kaplama veya ince film, ve 3 boyutlu olanları iskele gibi yapıların üretiminde temel malzeme olarak kullanılabilir. Nano seramikler ve nanovisker genelde kompozit yapıları kemik iskelesi üretiminde ve ilaç taşıyıcısı üretiminde polimer gibi malzemeler ile kompozit şeklinde üretilmektedir. Nano seramik temelli kaplamalar genelde implant malzemesine biyouyumluluk ve aşınma direncinin giderilmesinde kullanılmakta ve nanoyapılar ise genellikle kemik kusurlarının direkt giderilmesinde kullanılmaktadır (Yang, 2015).

Nano boyutlu hidroksiapatit temelli kompozitlerin üretimi ve karakterizasyonu, çeşitli maddelerin eklenmesiyle malzeme karakteristiğinde oluşan değişiklikler ile ilgili konular üzerine çalışmalar literatürde mevcuttur.

Türköz ve Erdem çalışmalarında katkısız ve gümüş katkılı hidroksiapatitin fiziksel ve kimyasal özelliklerini karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Bu araştırma için çöktüme metoduyla nano boyutlu katkısız hidroksiapatit ve %0,05, %0,20, %0,40 (w/v) oranlarında Ag(I) iyonu katkısı yapılmış HA örnekleri üretilerek, bu numunelere fiziksel ve kimyasal karakterizasyon testleri uygulanmıştır. Numunelerin kimyasal yapısının incelenmesi ve kristalografik incelemesi XRD, yüzey morfolojisi incelemesi SEM, elementel analiz için SEM – EDS ve ICP- OES, tane boyut analizi için Zeta Sizer, içerdiği bileşenlerin tespitinde FTIR ve yoğunluk değerlerinin ölçülmesinde Archimed yöntemlerini kullanmışlardır. Yapılan tüm bu analizlerin sonucunda katkı maddesinin

eklenme oranlarındaki değişikliklerin yüzey morfolojisinde kayda değer bir değişime sebep olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca elde edilen katkısız ve Ag (I) katkılı hidroksiapatitlerin literatürdeki çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile uyumlu ve biyomalzeme olarak kullanımının uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Türköz ve Erdem, 2019).

Cai ve çalışma ekibi yaptıkları çalışmada kemik hücrelerinin poliferasyonunda (hücre sayısının artışı veya hücrelerin bölünerek çoğalması) nano boyuttaki hidroksiapatit parçacıklarının etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 20 ± 5 , 40 ± 10 ve 80 ± 12 nm çaplarında hidroksiapatit nanoparçacıkları üretilerek yapılmıştır. Üretilen bu parçacıkların kemik iliği mezenkimalinin (erişkin tip kök hücre) poliferasyonu üzerindeki etkileri kök hücreler (MSC'ler) ve osteosarkom hücreleri (U2OS) baz alınarak incelenmiştir. Hücre kültürü deneylerinin sonuçlarına göre geleneksel hidroksiapatitler ile karşılaştırıldığında nanofaz mineralinin gelişmiş sitofilite yapısına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Hücre canlılığı ve MSC'lerin poliferasyonun ölçümleri incelendiğinde; diğer numunelere kıyasla 20 nm boyutlarındaki hidroksiapatit numunelerinde daha iyi ölçüm sonuçları elde edilmiştir. Osteosarkom (kemik hücrelerinde en sık rastlanan kanser türüne ait hücreler) hücrelerinin büyümeleri nano hidroksiapatitler tarafından baskılanmış bu baskılamayı en iyi gerçekleştiren numunenin 20 nm boyutlarındaki numune olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile hidroksiapatit parçacıklarının boyutunun hücre çoğalmasını teşvik etmede ve biyolojik işlevselliği optimize etmede önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak elde edilen in vitro bulguların biyomineralizasyon sırasında nanopartiküllerin sitofilitesinin ve biyolojik aktivitesinin anlaşılıp yorumlandığında büyük önem arz ettiği anlaşılmıştır (Cai ve diğ., 2007).

Turan çalışmasında ticari olarak kullanılan nano hidroksiapatitin mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla nano hidroksiapatite nMgO ile nNb₂O₅ ilavesi yapmıştır. Ağırlıkça %80 nHA ve %20 nMgO (nMH1), ağırlıkça %70 nHA ve %30 nMgO (nMH2) ve ağırlıkça %80 nHA-ağırlıkça %20 nNb₂O₅ (nNH1), ağırlıkça %70 nHA-ağırlıkça %30 nNb₂O₅ (nNH2) zehirlilik etkisi barındırmayan bağlayıcılar bulunduran kompozitleri presleyerek şekillendirmiştir. Şekillendirilen numuneleri 1000 °C ve 1100 °C'lerinde 2 saatlik süre boyunca sinterlemiş ve daha sonra numunelerin mikroyapıları ve mekanik

değerlerini belirlemiştir. Fiziksel ve mekanik değerler araştırılırken yoğunluğu, basma mukavemeti testi ve Vickers mikrosertlik (HV) testleri yapmıştır. Ayrıca yapısal özellikleri XRD ve SEM kullanılarak incelemiştir. Numunelerin biyoaktivite testlerini numuneleri simüle edilmiş vücut solüsyonuna belirli sürelerde beklettikten apatit oluşumları ile gözlemlemiştir. Çalışma sonucunda elde ettiği verilere göre numunelerin yoğunluğunun, mukavemet ve mikrosertlik değerlerinin sinterlenme sıcaklığıyla doğru orantılı olarak arttığını gözlemlemiştir. Test sonuçlarına göre 3,16 g/cm³ değeri ile en yüksek yoğunluğa, 135 MPa değeri ile basma dayanımına ve 438 HV değeri ile Vickers sertliğine 1100 °C sıcaklıkta sinterlenme işlemi uygulanan nMH2 karomasında ulaşılmıştır. nMH2 ve nNH2 karomalarının 4 hafta boyunca SBF sıvısı içerisinde bekletilen numunelerinde oluşan apatit tabakasının kalınlık miktarı sırasıyla 74 ve 80 µm olarak tespit edilmiştir. Böylece her iki karomasında biyoaktif özelliklerde olduğu sonucuna varmıştır (Turan, 2020).

Dorozhkin çalışmasında nano boyutlu ve nanokristalli kalsiyum fosfatların kullanıldıkları alanlardaki gelişmeleri ve biyomedikal ve klinik alandaki kullanımı konuları incelemiştir. Nano boyutlu (1-100 nm) ve nanokristal kalsiyum fosfatların geniş bir yüzeye sahip olan türleri biyoseramik parçacıklar için ilgi çekicidir. Enjekte edilebilme, çimento olarak kullanılabilme, yüksek mukavemetli gözenekli veya gözeneksiz kemik greftlerinde kullanılabilme, kemiklerin mekanik özelliklerini taklit edebilme, biyouyumlulukları ve biyomekanik özellikleri sayesinde; literatürdeki çalışmalar da incelendiğinde nano boyutlu ve nano kristalli kalsiyum fosfatlar biyomedikal alanda oldukça yaygınlık kazandığı görülmektedir. Nano boyutlu apatitler öncelikle titanyum ve alaşımları gibi biyoinert malzemeler için biyoaktif kaplama olarak, kemik dokusu onarımlarında ve implantlarda ayrıca ilaç salınım sistemleri gibi birçok farklı uygulamada kullanılmaktadır. Nano boyutlu apatitlerin biyolojik anfinite ve aktivite sergilemesi, fizyolojik ortama çok iyi yanıt vermesi öne çıkan olumlu özelliklerindendir. İlerleyen süreçlerde araştırmacıların nano boyutlu kalsiyum fosfatların; ilaç dağıtım sistemleri, değiştirilebilen kemik iskeleleri ve zamanla endojen sert dokular tarafından emilebilir kemik iskelelerinin farklı ve daha yenilikçi uygulamalarına yönelik ilginin artması çalışmaların yürütülmesi bekleniyor. Nano yapıları implant malzemelerinin kemik hücresi tepkilerini teşvik etmesi noktasında birçok avantaj sağlamasının yanı sıra hala araştırılması gereken noktalar mevcuttur. Bu

noktada biyomalzeme olarak kullanılacak nanofazlı malzemelerin üretim süreçlerinde uygulanan yöntemlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri ve implantasyon sonrasında oluşabilecek olumsuz etkiler henüz yeterince araştırılmamıştır. Ancak cevap bekleyen birçok soruya rağmen nanoyapılı malzemelerin yüzeylerinin kemik hücrelerini tanınması ve oluşturdukları cevaplar hakkında elde edilen bilgi birikimleri bu tür malzemelerin kullanımını arttırabilecek çok yönlü yaklaşımlar ortaya koymuştur (Dorozhkin, 2010b).

Karasu ve Ersöz çalışmaları neticesinde HA'nın üstün biyouyumluluğu ve osteokondüktif yetenekleri nedeniyle klinik çalışmalarda sıklıkla başvurulmuş biyoseramiklerden olduğunu ortaya koymuştur. Ancak stokiometrik yapıdaki HA'nın kemik dokularının gelişmesine öncü olmak ve ara yüz oluşumu için kabiliyetinin yetersiz bulunmaktadır. Bu sebeplerden HA'ya osteokondüktif yeteneklerini destekleyecek ve kimyasal yapısını kemiğinkine yaklaştıracak Sİ, Mg ve karbonat gibi bileşenlerle katkılamaı öne sürmüşlerdir. Bu bileşenler arasında Si insan vücudunda osteoblast benzeri hücrelerin sayıca artmasını ve farklılaşmasına neden olmuştur. Kıkırdak yapılarının büyümesi ve gelişmesinde de elzem bir element olmasının yanında Tip-1 kolajen ve glikaminoglikanların üretimini teşvik etmiştir. Silikat biyoseramiklerinde Si içeren iyonik bileşim genç kemik (osteoblastik) hücrelerinin aktive olmasını desteklemiştir. Si ilaveli CaP'ların uygulamasını içeren çok sayıda kemik iyileştirme araştırması Si katkısının biyolojik performansa olumlu yönde katkıladığını göstermiştir (Güngör ve Karasu, 2020).

Oktay çalışmasında Ti6Al4V / Ti6Al7Nb alaşımının yüzey kaplamasında kullanılmak üzere grafen nano sheets katkılı nHA kompozitini üreterek; oluşturduğu kaplama yapısının kimyasal, morfolojik ve mekanik yapısını araştırmıştır. Alaşımların yüzeyi kaplanırken grafen/ nano hidroksiapatit yapısını kaplanması hidrotermal yöntem ve plazma elektrolitik oksidasyon metotları tercih edilerek değişik biçimlerde ve bir evre de yapmıştır. Kaplama yapılan yüzeylerde kristolografik özellikler XRD analizi ile yapıda bulunan fonksiyonel gruplar ATR-IR analiziyle ve element yapısına dair değerlendirmeleriyle EDS'yle yapmıştır. Yüzeyinin morfolojisinin incelenmesinde AFM ile SEM analizlerini kullanmış ve üretilen malzemenin in - vitro yenim testleri ile yenime karşı olan direncini tespit etmiştir. Yapılan testler ile üretimde kullanılan iki farklı yöntemin kaplamaların özelliklerine olan etkilerini kıyaslamalı olarak

incelemiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda kullanılan her iki yönteminde Ti6Al4V/Ti6Al7Nb malzemesinin yüzeyinin kaplanması için elverişli olduğu tespit edilmiştir. XRD ve ART- IR analizlerinde malzemenin yüzeyinde HA ve GNS yapılarının var olduğunu göstermiştir. SEM ve AFM analizlerinde yüzeyde gözenekli ve pürüzlü bir kaplama yapısı olduğu görülmüştür. Kaplama yapısına GNS ilavesinin kaplamanın mekanik ve kimyasal özelliklerini olumlu anlamda geliştirdiği ve korozyon direnci ile yüzey pürüzlülüğünü olumlu etkilediği görülmüştür. Plazma elektrolit yükseltgenme yönteminin ile üretimin yüzey sertliği açısından diğer yöntemle göre daha avantajlı olduğu görülmüştür. Ayrıca SBF testlerinde malzeme yüzeyinde apatit oluşumu tespit edilmiş ve malzemenin biyoaktif olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen tüm veriler göz önünde bulundurularak GNS ilaveli nano HA hibrit kompozit yüze kaplamaların biyomedikal alanlarda kullanılması için elverişli olduğuna dair önemli veriler elde edilmiştir (Oktay, 2020).

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

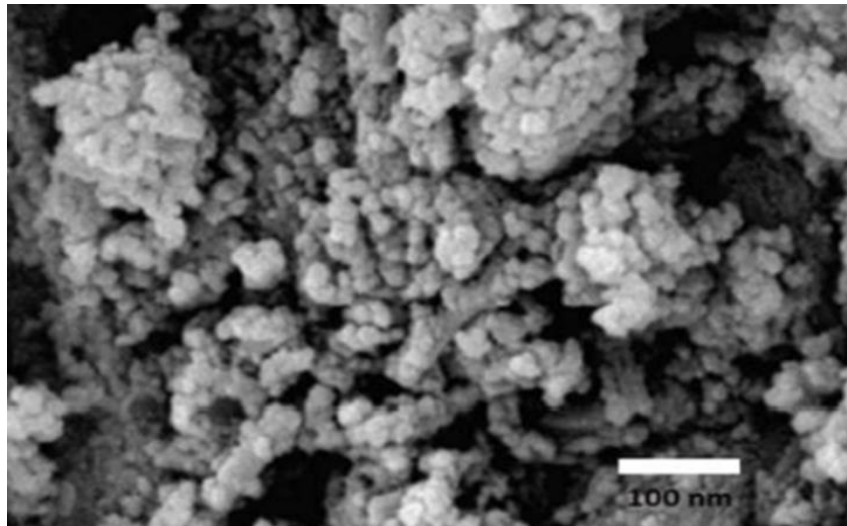
Bu bölümde yürütülen deneysel süreçler detaylı bir şekilde anlatıldı. Ayrıca kullanılan malzemeler ve malzemelerin özellikleri, çalışmada kullanılacak kompozit yapılarının hazırlanması, tane boyut dağılımı, yoğunluk, mikrosertlik ve basma mukavemeti değerlerinin tespiti, mikroyapıların incelenmesi, XRD analizleri, simüle edilmiş vücut sıvısının hazırlanmasıyla in vitro ortamda biyoaktiflik değerlendirmeleri ve SEM incelemeleri yapıldı.

4.1. Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

Bu çalışmada sürecinde ticari nano boyutlu hidroksiapatit (nHA), nano boyutlu çinko oksit (nZnO) ile nano boyutlu ticari inert cam (nCIG) kullanıldı. Bu kısımda kullanılan malzemelerin kimyasal ve fiziksel özellikleri, XRF ve XRD analizleri sonucunda elde edilen veriler paylaşıldı.

4.1.1. Ticari Sentetik Nano Hidroksiapait (nCSHA)

Bu çalışmada kullanılacak nHA tozunun tedariki Nanografi A.Ş firmasınca yapıldı. nCSHA tozunun ortalama değeri olarak tane boyutu 50 nm şeklinde belirtilmiştir. Şekil 4.1’de nCSHA tozuna ait SEM görüntüsü verilip, Tablo 4.1’ de ise nCSHA tozunun Kale Seramik Ar-ge Merkezi Laboratuvarı’da gerçekleştirilen XRF analizi sonuçları sunuldu.



Şekil 4.1. nCSHA tozuna ait SEM görüntüleri

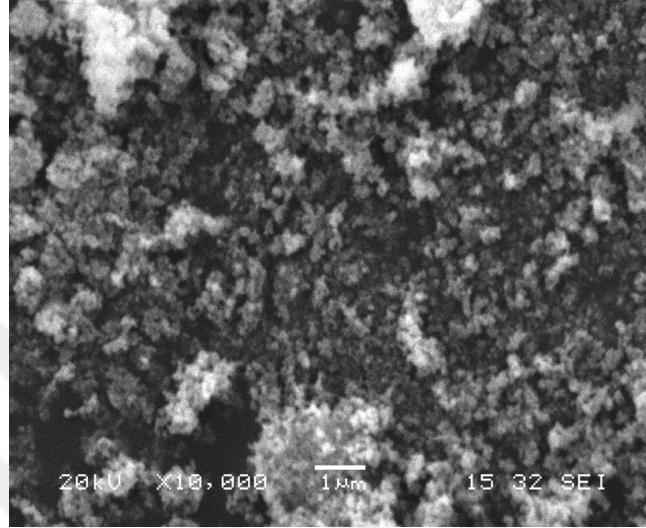
Tablo 4.1. nCSHA tozuna ait XRF analizi sonuçları

Oksit	Ağırlıkça %
SiO ₂ (%)	1.22
Al ₂ O ₃ (%)	0.62
TiO ₂ (%)	0.07
Fe ₂ O ₃ (%)	0.09
CaO (%)	34.75
MgO (%)	0.35
Na ₂ O (%)	Eser
K ₂ O (%)	15.13
P ₂ O ₅ (%)	32.30
SO ₃ (%)	0.07
Serbest SiO ₂ (%)	
Serbest Kalsiyum (%)	
SrO (%)	0.021
BaO (%)	
Cl- (%)	0.06
ZrO ₂ (%)	
ZnO (%)	15.33
Li ₂ O (%)	
Kızdırma Kaybı (%)	

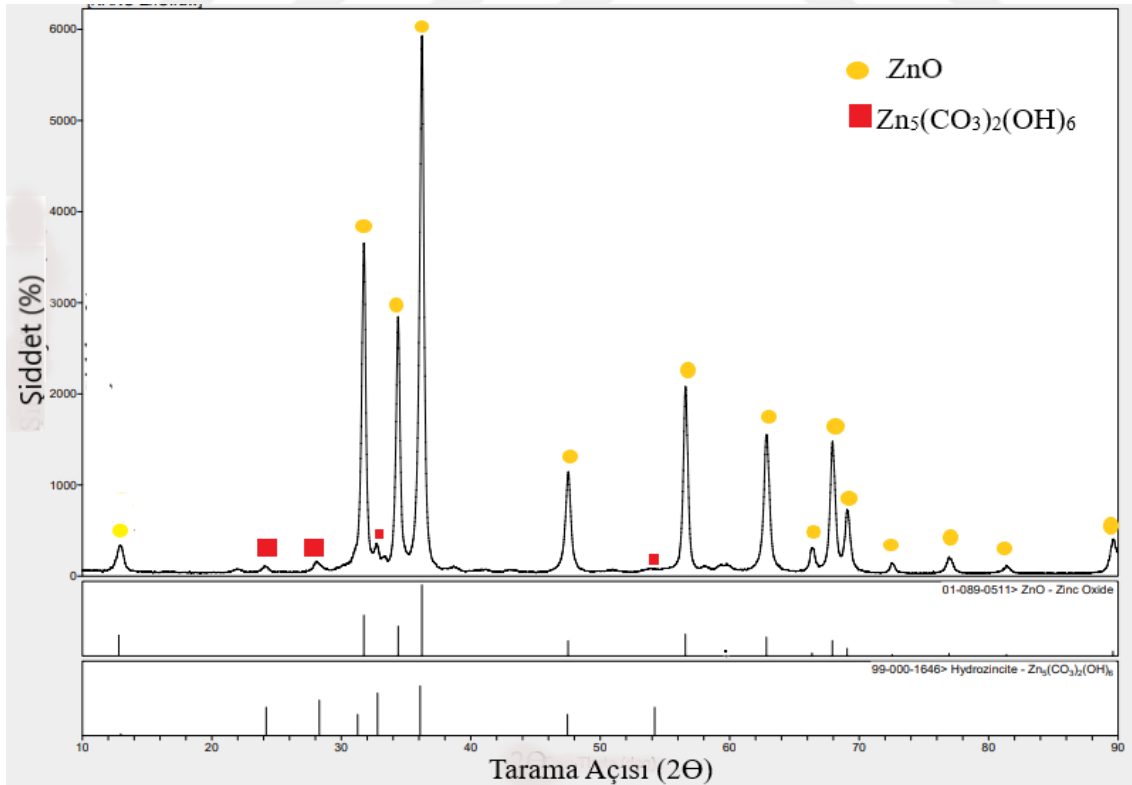
4.1.2. Nano Çinko Oksit (nZnO)

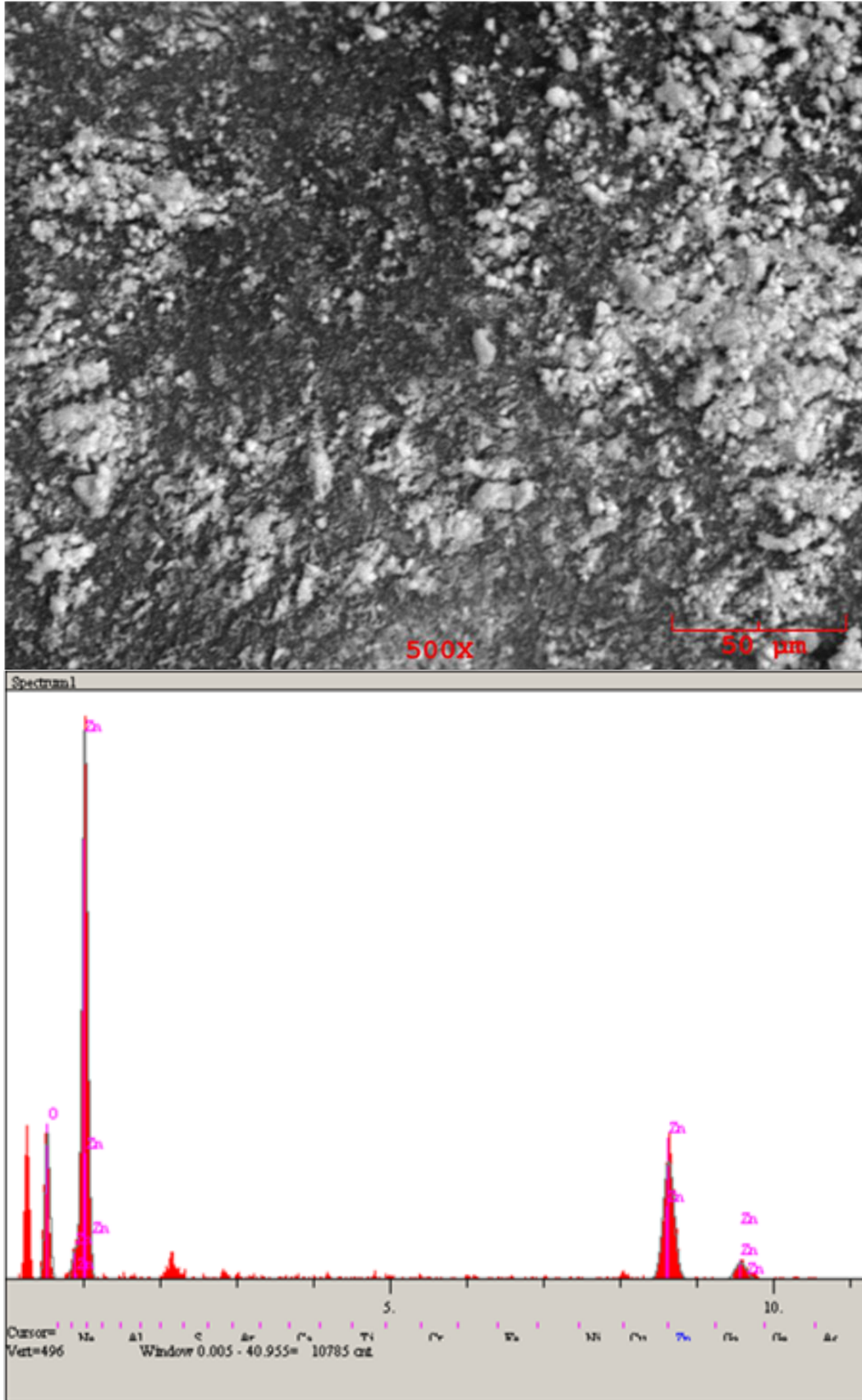
Bu çalışmada kullanılacak nano çinko oksit tozunun (nZnO) Nanografi A.Ş. firmasınca hazırlandı. Tozun tanecik boyutunun ortalama değeri 30 nm'dir. Metaller ve metal oksitlerin nano tane boyutlu yapılarının kullanıldığı örnek çalışmalarda bu taneciklerin boyutlarının, kimyasal oluşumlarının ve yüzey yapıları ile atomlarının diziliş şekillerinin; kimyasal ve mekanik yapısının özelliklerinin, optik özelliklerinin iyi olması ve elverişli manyetik özelliklere sahip olması gibi birçok avantajın eldesine zemin oluşturduğunu ortaya koymuştur (Mende ve Driscoll, 2007; Gürmen ve diğ., 2006). Çinko oksitler ise üstün mekanik özellikleri, toksik olmamaları, biyouyumlulukları ve kolay ulaşılabilirlikleriyle popüler metal oksitler arasında bulunmaktadır (Fan ve diğ.,

2013). Tüm bu sebepler ve avantajlar, hidroksiapatite katkılanacak metal oksitin, çinko oksit olarak belirlenmesi hususunda belirleyici rol oynamıştır. Şekil 4.2' de nZnO tozuna ait SEM görüntüleri verildi. Şekil 4.3' te ise nZnO tozuna ait XRD analizi sonuçları sunuldu. Şekil 4.4' te ise nZnO tozuna ait EDS analizi sonuçları takdim edildi.



Şekil 4.2. nZnO tozuna ait SEM görüntüleri





Şekil 4.4. nZnO tozuna ait EDS analizi sonuçları

4.1.3. Nano Ticari İnert Cam(nCIG)

Bu çalışmada kullanılan ticari inert camın kimyasal analiz sonuçları Tablo 4.2' de verildi.

Tablo 4.2. Nano ticari inert camın (nCIG) kimyasal analiz sonucu

Oksit	Ağırlıkça %
SiO ₂	69.12
Na ₂ O	16.9
CaO	9.71
MgO	1.43
Fe ₂ O ₃	0.081
TiO ₂	0.012
Al ₂ O ₃	2.41
Cr ₂ O ₃	0.009
CuO	0.030
Diğer	Eser miktarda

4.2. Kompozit Karışımlarının Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılmak üzere ilk karışım için ağırlıkça %10 nano çinko oksit(nZnO) ve %90 nano hidroksiapatit(nHA) kullanılmış; ikinci karışım için ise ağırlıkça %10 nano ticari inert cam(nCIG) ve %90 nano hidroksiapatit(nHA) kullanılarak karışımları hazırlandı. Hassas terazide tartılan tozlardan hazırlanan karışımlar jet değirmende 4 saat karıştırıldı. Şekil 4.5'te karışımların jet değirmende hazırlanmasına ait göstermektedir.

Tablo 4.4'te bu çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan kompozitler sunulup ve karışımların ağırlıkça bulunma oranları ve çalışmanın ilerleyen kısımlarında adlandırılacağı kodlar belirtildi.

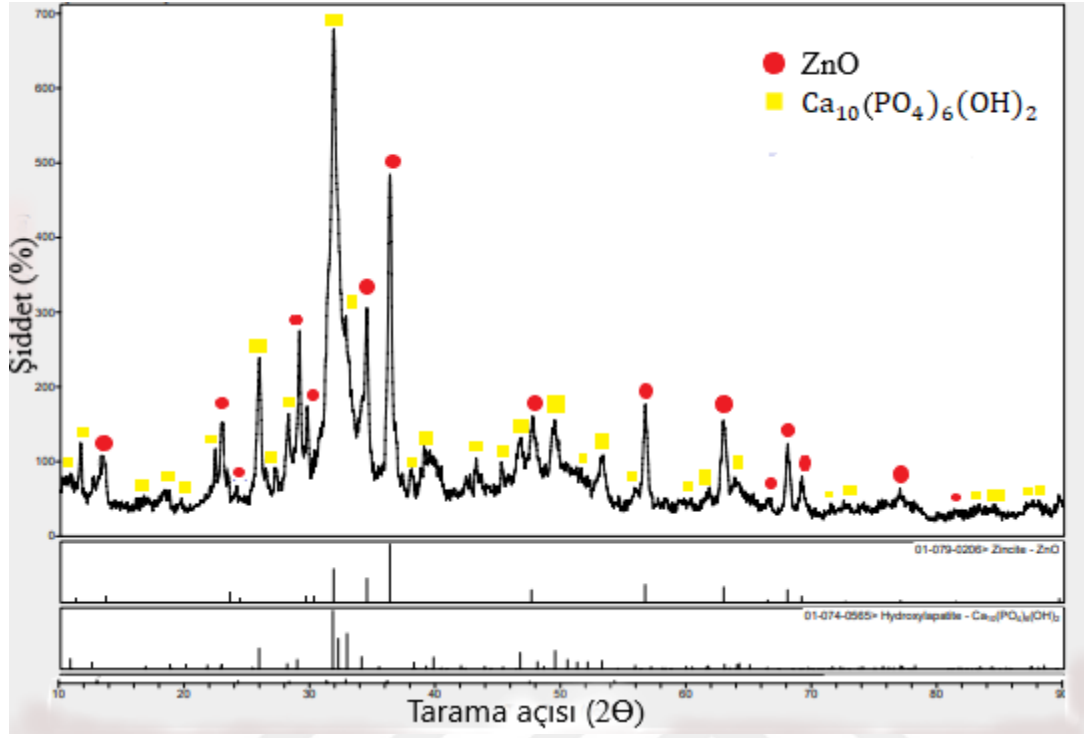


Şekil 4.5. Hazırlanan karışımların jet değirmen ile karıştırılması

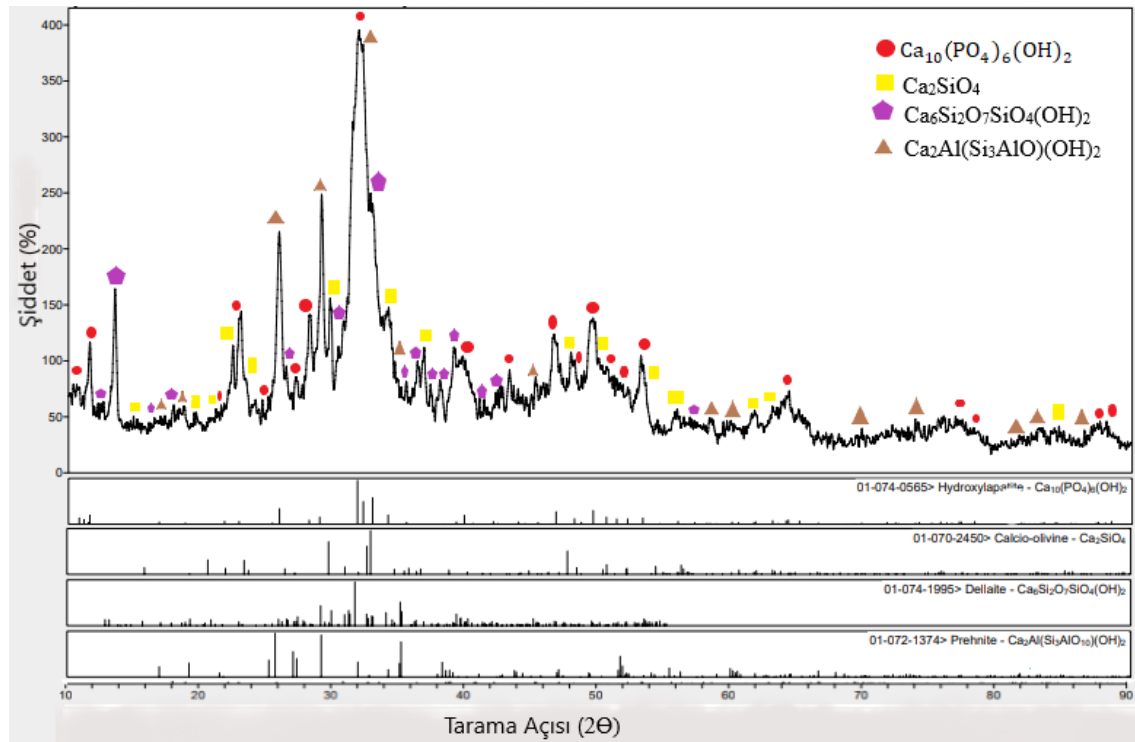
Tablo 4.3. Kullanılacak kompozitlerin içerikleri ve kodları

Kullanılacak Karışımlar	Kodu
ağ. %10 nZnO-ağ. katkılı %90 nano nHA karışımı	nCSHA-10ZnO
ağ. %10 nCIG-ağ. katkılı %90 nano nHA karışımı	nCSHA-10CIG

Şekil 4.6' da nCSHA-10ZnO karışımına ait, Şekil 4.7'de ise nCSHA-10CIG karışımına ait XRD sonuçları verildi



Şekil 4.6' te nCSHA-10ZnO karışımına ait XRD sonuçları



Şekil 4.7'da ise nCSHA-10CIG karışımına ait XRD sonuçları

4.3. Karışımların Sinterlenmesi

Karışımların sinterlenmesi için sıcaklık ile birlikte tek eksenli presleme metodu tercih edildi ve DİEX marka sıcak pres sinterleme cihazı kullanıldı. Bu yöntemin en bilinen avantajları geleneksel sinterleme metotlarına göre daha yüksek yoğunluklu numunelerin elde edilmesidir. Yüksek yoğunluk değeri malzemeye üstün mukavemet, aşınma dayanımı, sertlik, yenim direnci gibi olumlu mekanik özellikler ve antibakteriyel aktivite yeteneği kazandırmaktadır. Yamanoğlu ve arkadaşları Ti5Ag alaşımını sıcak pres metodu üretmiş, numuneye 950 °C uygulanmış ve presleme 50 MPa basınç eşliğinde 30 dakikada gerçekleştirilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler alaşımın saf titanyuma göre daha üstün sertlik ve aşınma dayanımı değerleri sergilediğini göstermiştir. Ayrıca Ag katkısının antibakteriyel aktiviteyi teşvik ettiği gözlemlenmiştir (Yamanoğlu, 2020).

Kullanılacak toz karışımın sinterleme sonu kalınlığının 4 mm olması öngörüldü. Karışımında bulunan tozların yoğunluklarının, bulunma yüzdeleri ile çarpılıp öngörülen hacim oranı belirlendikten sonra hassas terazi ile tartıldı. Eşitlik (4.1)'de nCSHA-10ZnO karışımının sinterlenmesinde kullanılacak toz miktarının hesaplanmasında izlenen yol örnek olarak verildi. nCSHA-10CIG numunesi içinde aynı adımlar takip edildi.

$$d = m / v \quad (4.1)$$

$$d_{\text{nCSHA-10ZnO}} = m / \pi r^2 h$$

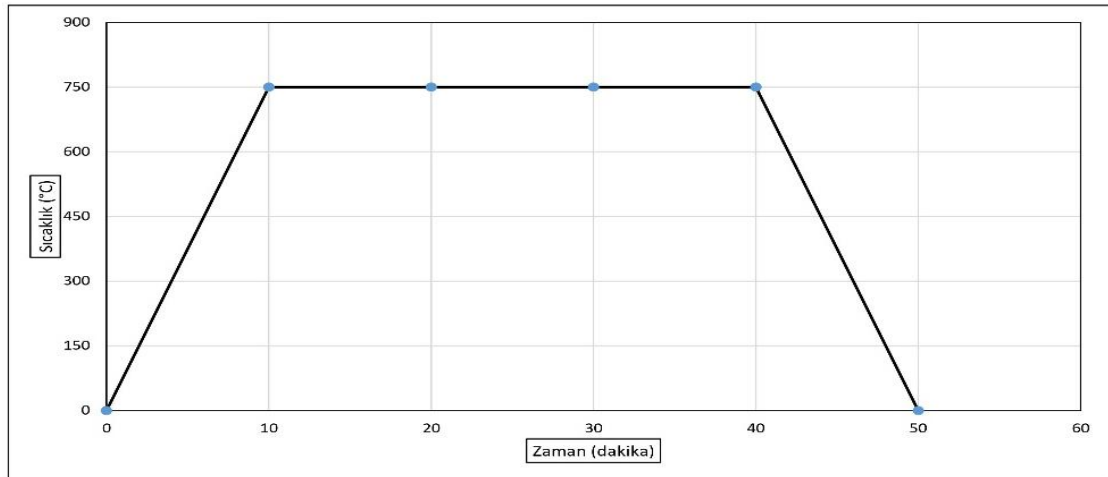
$$\% 90d_{\text{HA}} + \% 10d_{\text{ZnO}} = m / \pi r^2 40$$

Kalıbın iç yüzeyinin tamamı malzemenin temasını önlemek amacıyla grafit kağıt ile kaplanıp tartılan toz grafit kalıba döküldü. Bu metot ile sinterleme yapıldığında geleneksel sinterleme yöntemlerinin aksine toz daha önce bir kalıp haline getirilmeden direkt sinterleme işlemi uygulanmaktadır. Kalıba dökülen toz cihazda basıncın uygulanacağı eksen doğrultusunda yerleştirilerek süreç başlatıldı. Şekil 4.8'de cihaz içerisine yerleştirilmiş kalıbın görüntüsü verilmektedir.



Şekil 4.8. Sinterleme cihazına yerleştirilmiş kalıbın görüntüsü

Cihaz çalıştırıldıktan sonraki ilk 10 dakika iç atmosferi vakumlamıştır. Toplamda 50 dakika sürecek sinterleme sürecinin ilk 10 dakikasında sıcaklık sinterlemenin yapılacağı 760 °C' ye çıkmıştır. Daha sonra 30 dakika sürecek sinterleme işlemi gerçekleştirilmiş ve sonraki 10 dakikada cihaz kendisini uygun sıcaklığa kadar soğuttuktan sonra otomatik olarak kapağı açılmıştır. Şekil 4.9'da sinterleme işlemine ait süreç modellenmektedir. Sinterleme işlemi tamamlandıktan ve cihaz kendisini güvenli sıcaklığa kadar soğutup açıldıktan sonra numune grafit kalıptan çıkarılıp yoğunluk ölçümüne geçildi.



Şekil 4.9. Sinterleme işlemine ait süreç

4.4. Yoğunluk Değerlerinin Belirlenmesi

Yoğunluk ölçümü Arşimet prensibine göre yapıldı. Sinterlenen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG karışımları için ayrı ayrı yoğunluk değerlerinin belirlenmesi için Arşimet prensibi kullanıldı. Bu prensip baz alınarak, numunelerin kuru ağırlığı ile (suda bekletilip boşluk bulunan porlarının suyla dolması sağlanıp elde edilen) yaş ağırlıkları oranlanarak bir yoğunluk elde edildi. Şekil 4.10' da yoğunluk ölçümüne.



Şekil 4.10. Arşimet terazisi ile yoğunluk tespiti

İlk olarak numunelerin kuru halinin yani havadaki ağırlıklarının (w_1) tespiti yapılmıştır. Ardından numuneler su içerisinde bekletilip açık olan porlarının su ile dolması sağlandıktan sonra yaş ağırlıkları ölçülmüş (w_2), son olarak su içerisinde bir telin yardımıyla sabitlenip su içi ağırlığı (w_3) tespit edilmiştir. Bulunan değerler Eşitlik (4.2)' de yerine yazılarak numunelerin yoğunluk değerleri bulunmuştur (Demirkol, 2013).

$$\rho = w_1 / (w_3 - w_2)$$

$$\rho = \text{Numunenin Yoğunluğu (g / cm}^3\text{)}$$

$$w_1 = \text{Numunelerin Kuru Halinin Ağırlık Değeri (g)}$$

$$w_2 = \text{Numunelerin Suda Bekletildikten Sonra Ölçülen Ağırlık Değeri (g)}$$

w_3 = Numunelerin Su İçindeki Ağırlık Değeri (g)

4.5. Mikrosertlik Değerinin Belirlenmesi

760 °C’ de sinterlenmesi gerçekleştirilen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG numunelerinin mikrosertlik değerleri Shimadzu marka cihaz ile 15 sn süresince 200 g yük kullanılarak ölçüldü. 6 farklı numune üzerinde 8 farklı bölgeden ölçüm alınarak ortalama mikrosertlik değeri tespit edildi.

4.6. Basma Testi İle Mukavemet Değerlerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada hazırlanan kompozitlerin basma mukavemeti değerleri 3mm/dk. kafa hızı ile universal test cihazı kullanılarak ölçüldü. Basma mukavemeti ölçümü yapılacak kompozit örneklerinden 6’şar numune test edilip ortalama basma mukavemeti değeri belirlendi.

4.7. Mikroyapı İncelemeleri

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile sinterlenen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerinin ve biyoaktivite testi uygulanmış numunelerin mikroyapılar incelendi. İncelemeye tabi tutulan numunelere iletkenliğin sağlanması için Polaron SC7610 Sputter Coater marka kaplama cihazı ile altın kaplanıp ve gümüş pasta sürüldü. Hazırlanan numuneler Jeol Jsm-6060L marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu ile incelendi. Yapay vücut sıvısı (YVS) testine tabi tutulan numuneler ise dağlama yapılmadan mikroyapıları incelenip ve apatit oluşumları değerlendirildi. Şekil 4.11’de kullanılan taramalı elektron mikroskobu cihazının fotoğrafları verilmektedir.



Şekil 4.11. Jeol Jsm-6060L marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu

4.7. X- Işını Kırınım Analizi

Hazırlanan kompozitlerin katılatif faz analizleri incelenirken Şekil 4.12’de verilen Rigoku marka X- ışını difraktometresi ile Cu K α radyasyon kullanılarak $2\Theta=20^{\circ}$ - 90° açısal aralıkta, $2^{\circ}/dk$ hızla çekimler yapıldı.



Şekil 4.12. Rigoku marka X- ışını difraktometresi

4.8. *In Vitro* Biyoaktivite Analizi İçin Yapay Vücut Sıvısının (YVS) Hazırlanması

Üretilen malzemelerin vücut dokuların ile uyumluluğu, vücut ortamına verdiği tepkileri ve biyoaktivitesini incelemek amacıyla yapay vucüt sıvısı hazırlanır ve numuneler belirlenen sürelerde bu sıvı içerisinde bekletilip daha sonra çeşitli yöntemlerle incelenir.

İnsan vücudunda bulunan kan plazmasının içerdiği inorganik bileşenlerin “biyomimetik” olarak taklidi kabul edilen sentetik sıvı, yapay vücut sıvısı (YVS) olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışma da kullanılan yapay vücut sıvısı hazırlanırken Kokubo ve ekibi tarafından hazırlanan YVS formülü baz alındı (Kokubo, 2006). YVS sıvısı vücut sıvılarının yaklaşık olarak bir buçuk katını içermektedir dolayısıyla 1.5X olarak

adlandırılmaktadır. Tablo 4.4'te YVS hazırlanırken kullanılan bileşiklerin formülleri, kullanılma sıraları ve miktarları verilmektedir.

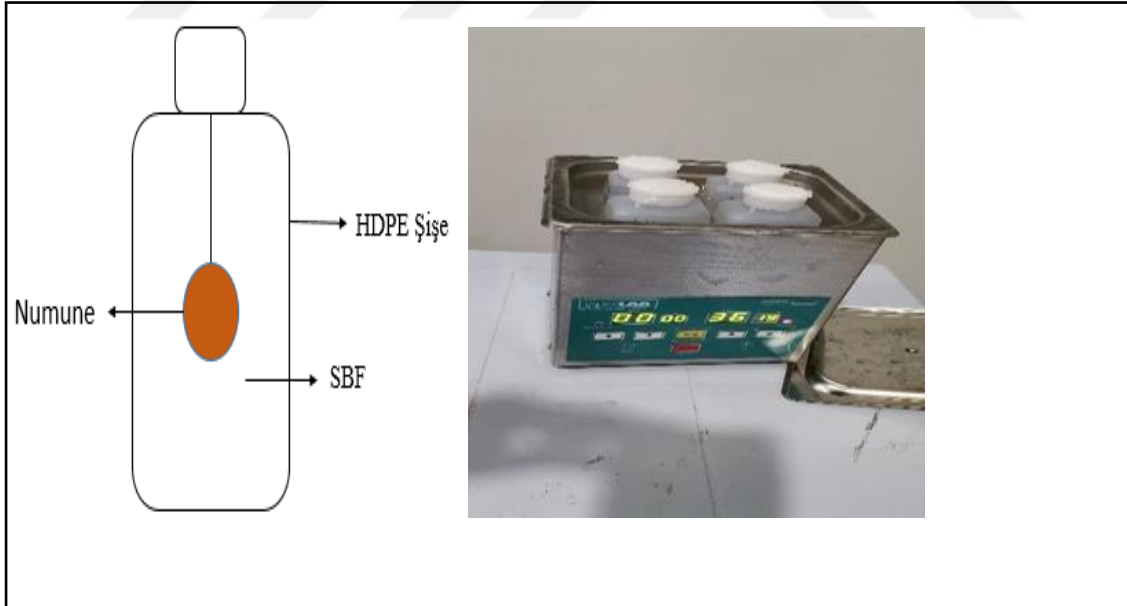
Tablo 4.4. 1000 ml, 1.5X YVS hazırlanırken kullanılan bileşiklerin kullanım sıraları, formülleri ve kullanım miktarları

Kullanım Sırası	Bileşik Formülü	Kullanılan Miktar
1	NaCl	11.994 g
2	NaHCO ₃	0.525 g
3	KCl	0.336 g
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.342 g
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0.458 g
6	1M-HCl	60 ml
7	CaCl ₂	0.417 g
8	Na ₂ SO ₄	0.107 g
9	NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃	9.086 g

Yapay vücut sıvısı hazırlanırken kullanılan bütün malzemelerin sterilizasyonu doğru sonuçlar almada hayati öneme sahiptir. Bu sebepten deneye başlamadan önce bütün malzemeler sırasıyla önce aseton, daha sonra etil alkol ve son olarak saf su ile sterilize edildikten sonra kurutuldu. Daha sonra YVS hazırlanmaya başlandı. İlk olarak behere 750 ml saf su doldurulup ve manyetik karıştırıcıya konularak sıcaklığı 36,5 °C' ye ayarlandı. Sırasıyla belirtilen miktarlarda kimyasallar eklendi ve herbir kimyasalın sıvı içerisinde tamamen çözünmesi beklendi. Ayrıca çözeltinin hazırlama işlemi boyunca sıcaklığı 36,5°C' de tutulup ve pH takibi yapıldı. Bütün kimyasallar sırası ile eklendikten sonra çözeltinin pH değeri 1M HCl ve TRIS (NH₂C(CH₂OH)₃) ile 7,4 'e, sıcaklığı ise vücut ortamının gerektirdiği gibi 36,5 °C'ye ayarlandı. Son aşamada hazırlanan çözelti saf su eklenerek 1000 ml hacme tamamlandı.

Literatüre göre doğru şekilde hazırlanmış bir YVS'nin saydam olması, içerisinde herhangi bir çökelmenin bulunmaması önemli bir ölçüdür. YVS hazırlanıp hemen kullanılabileceği gibi gerekirse soğutucuda saklanarak daha sonraki süreçte de kullanılması uygundur. Ancak YVS kapalı bir kaptan hava almadan ve 5 °C'de muhafaza edilmeli ve saklama süresi 1 ayı aşmamalıdır(Kokubo ve diğ., 2006).

125 ml hacme sahip plastik (HDPE) şişelerine hazırlanan YVS dolduruldu daha sonra biyoaktivite testleri uygulanacak nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG numuneleri sıvı içerisine daldırıldı. Sıcaklığının bekleyeceği süre zarfında 36,5 °C' de sabit tutulmasına özen gösterildi. Belirlenen numuneler 2 ve 4 hafta süresince YVS içerisinde plastik şişelerde hava almadan 36,5 °C'de tutuldu. Bu süre zarfında YVS iki gün arayla tazeyle değiştirilip bu sayede iyon konsantrasyonunun istenilen değerlerde tutulması sağlandı. Bekleme süresinin ardından çözeltiden çıkarılan numuneler oda sıcaklığında kurutuldu. Apatit tabakasının oluşup oluşmadığının belirlenmesi ve numunelerin yüzey morfolojilerinin incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve ince film FTIR ile incelemeler yapıldı. Şekil 4.13'te numunelerin YVS içerisinde tutulduğu düzenek verilmektedir.



Şekil 4.13. YVS içerisinde tutulan numunelerin düzeni

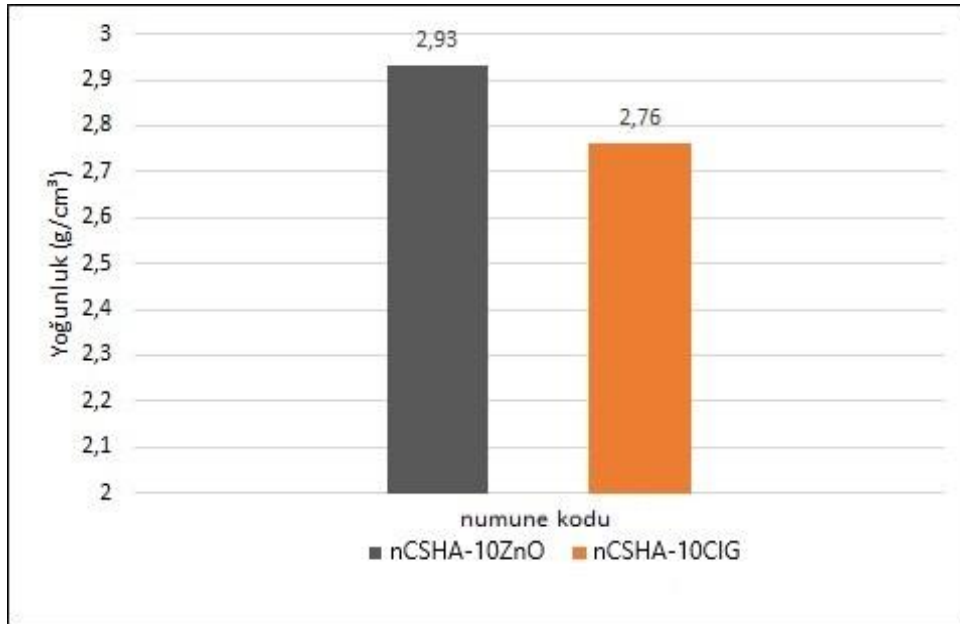
5.DENEYSEL SONUÇLAR

5.1. Mikroyapısal, Fiziksel ve Mekanik Analiz Sonuçları

Bir önceki bölümde bahsedilen yöntemler ile yapılan analizlerin sonuçları bu bölümde verildi. Üretilen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerine ait numuneler üzerinde yapılan mikroyapısal, fiziksel ve mekanik analizlerin sonuçları bu bölümde sunuldu. Tablo 5.1’ de numunelere ait sonuçlar gösterildi. Şekil 5.1’de numunelere ait yoğunluk değerlerinin bulunduğu grafikler verilmiştir.

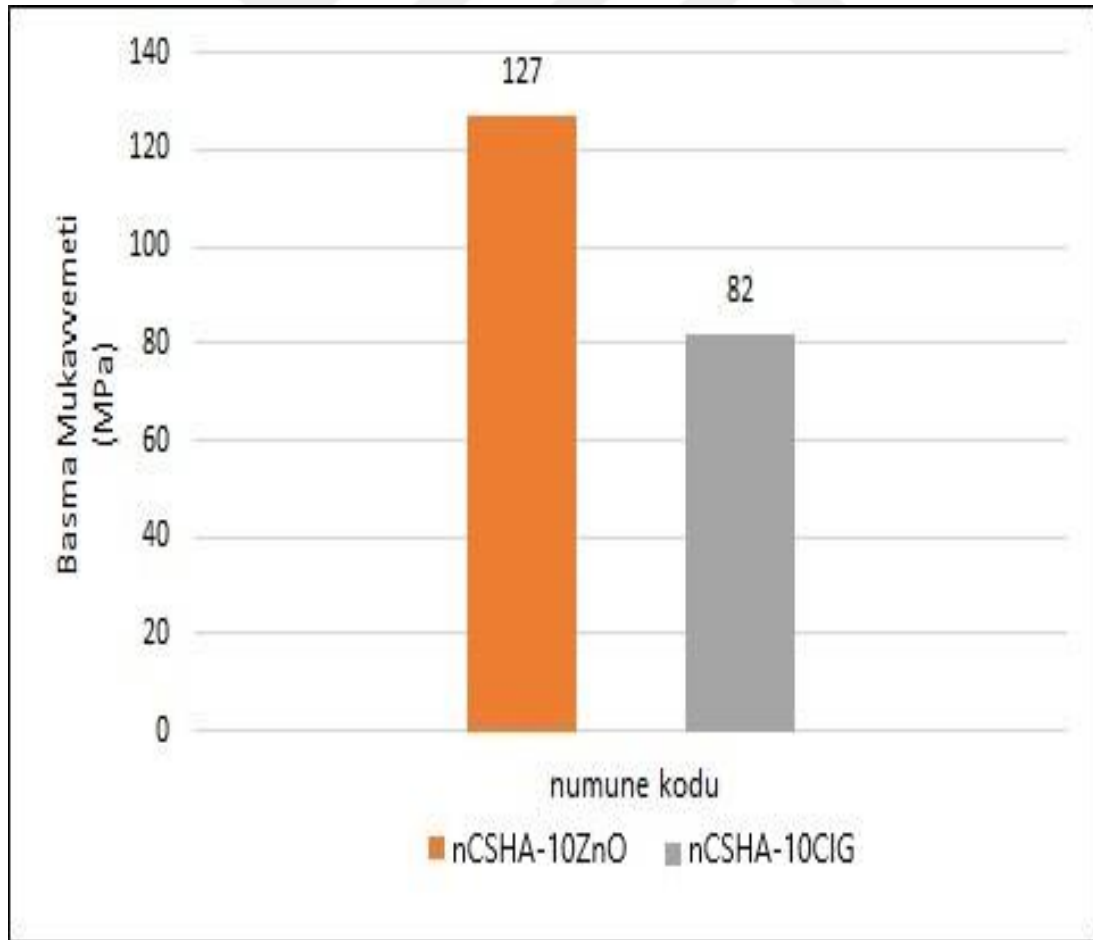
Tablo 5.1. Numunelere ait yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers sertliği değerleri

Kompozit Kodu	Yoğunluk (g/cm ³)	Basma Mukavemeti (MPa)	Vickers Sertliği (HV)
nCSHA-10ZnO	2.93	127	380
nCSHA-10CIG	2,76	82	290

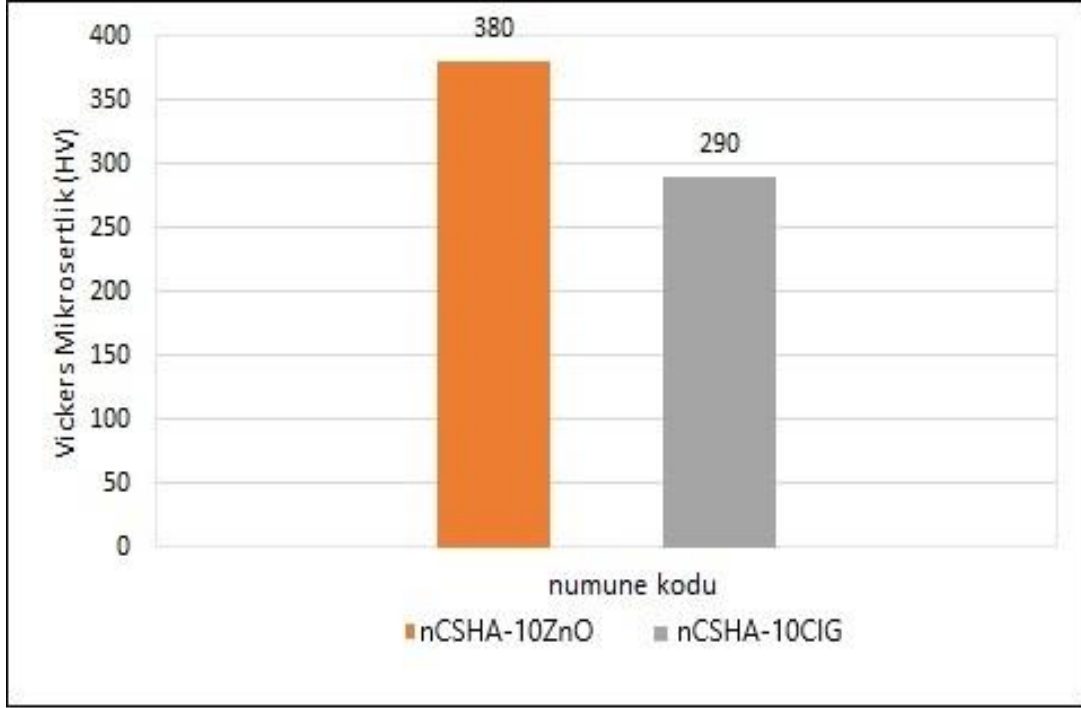


Şekil 5.1. Numunelere ait yoğunluk değerleri

Hazırlanan kompozitlerin yapılan yoğunluk ölçümlerinde nCSHA-10ZnO numunesine ait yoğunluk değeri $2,93 \text{ g/cm}^3$ olarak, nCSHA-10CIG g/cm^3 numunesine ait yoğunluk değeri ise $2,76 \text{ g/cm}^3$ olarak tespit edildi. Kompozitlerin basma mukavemeti testi sonuçları ise nCSHA-10ZnO için 127 MPa, nCSHA-10CIG için 82 MPa olarak ölçüldü. Şekil 5.2’ de bu değerler gösterildi. Şekil 5.2’ de gösterildiği gibi kompozitlerin yoğunluk parametresindeki artış basma mukavemeti değerini de olumlu yönde etkiledi. Vickers mikrosertlik analizi sonuçları nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG numuneleri için sırasıyla 380 HV ve 290 HV olarak belirlendi. Şekil 5.3’ de kompozitlere ait Vickers mikrosertliği değerleri verildi. Vickers mikrosertlik analizi sonuçları da yoğunluğun bu parametre üzerinde ki etkisini ortaya koydu. Yapılan test sonuçları sıcak pres metodu ile üretilen nCSHA-10ZnO kompozitinin, nCSHA-10CIG kompozitine kıyasla daha iyi mekanik özellikler sergilediği görüldü



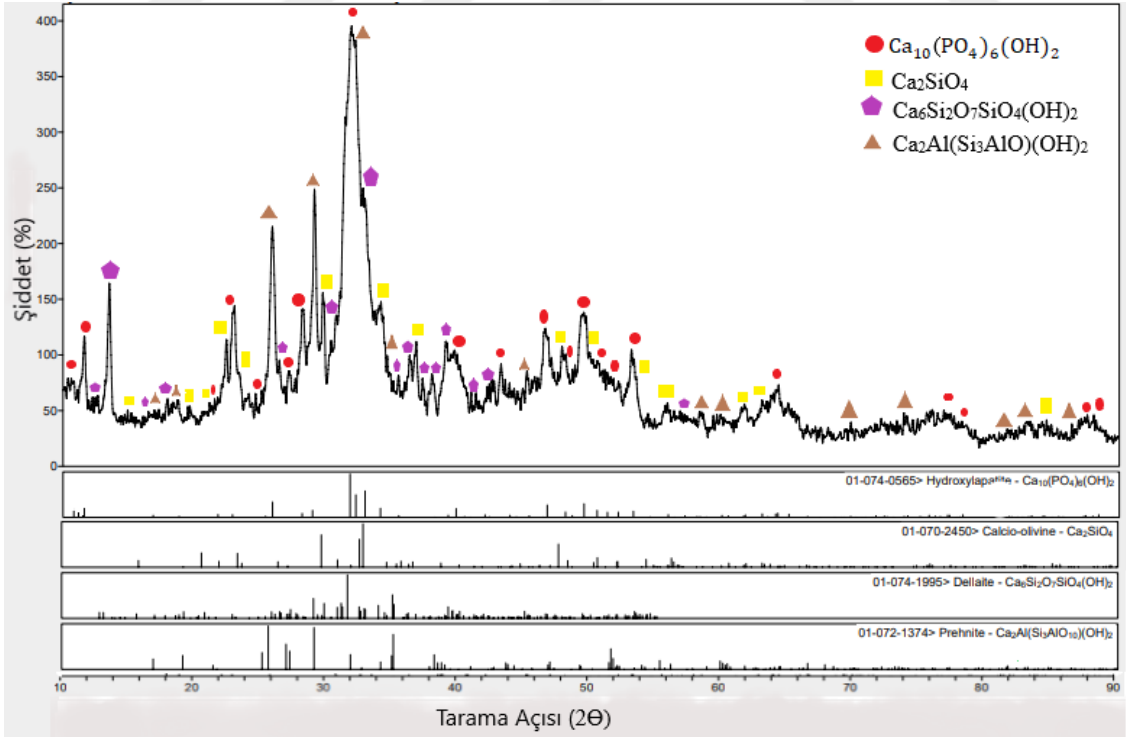
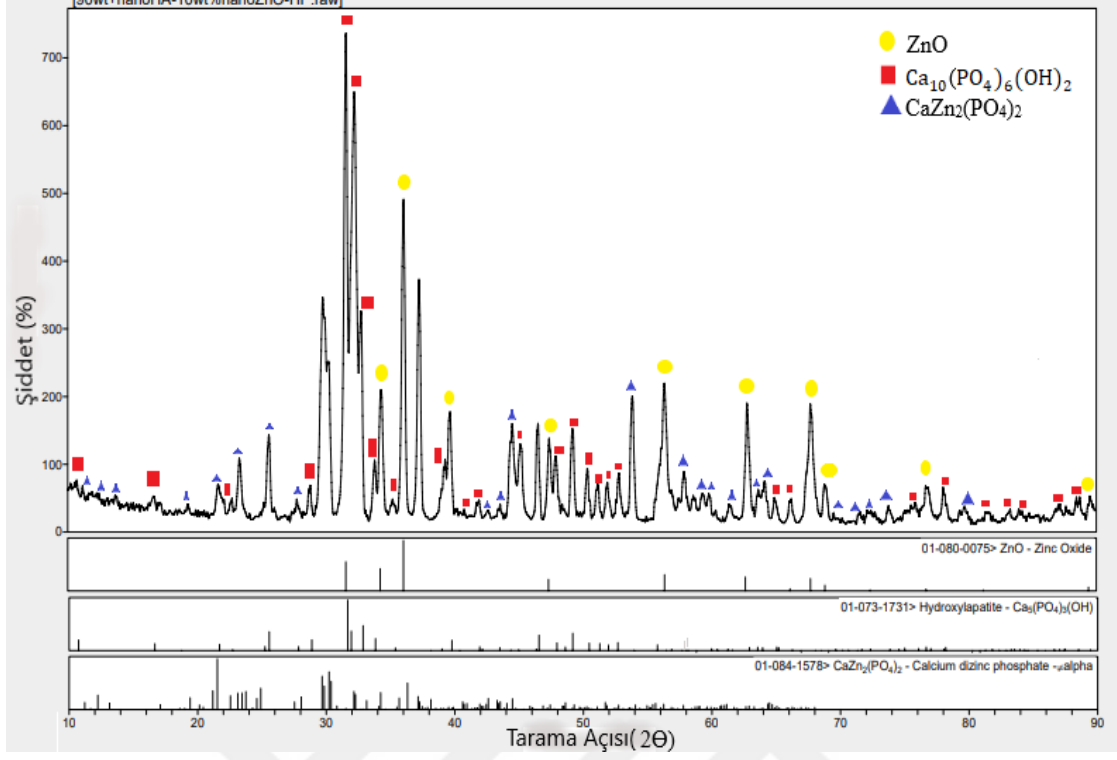
Şekil 5.2. Numunelere ait basma mukavemeti değerleri



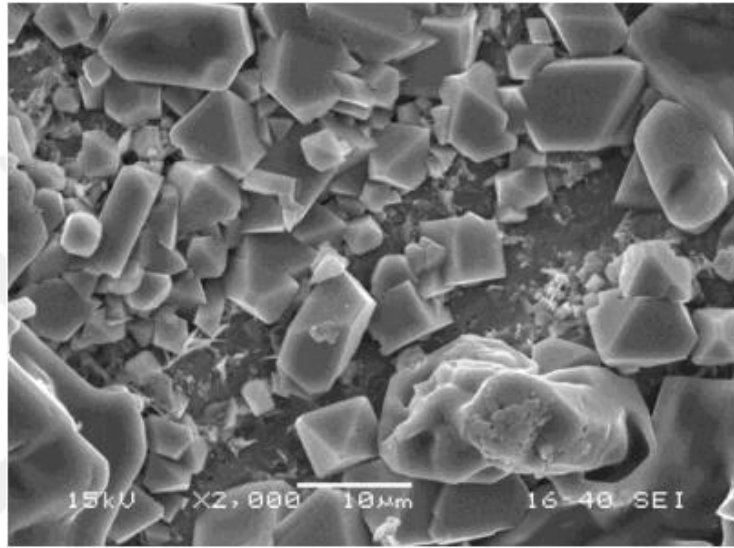
Şekil 5.3. Numunelere ait Vickers sertliği değerlerinin bulunduğu grafik

Gündüz ve ekibi yaptıkları çalışmada sığır hidroksiapatitine %10 çinko oksit katkılıyıp 1300 °C’de sinterleyerek ürettikleri kompozitlerinin, yoğunluğunu 2,93 g/cm³; basma mukavemeti değerini yaklaşık olarak 32,99 MPa; Vickers mikrosertlik değerini ise 338,10 HV olarak ölçmüştür(Gündüz ve diğ., 2008). Bu çalışma ile mukayese edildiğinde nCSHA-10ZnO kompozitinin daha iyi mekanik sonuçlar verdiği gözlemlendi.

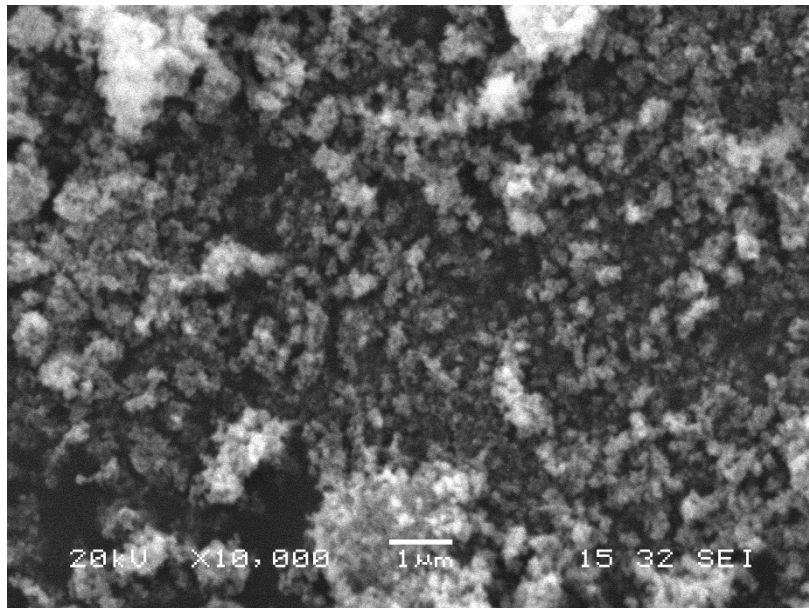
Şekil 5.4 ve 5.5’de sıcak pres metodu ile 760 °C’ de sinterlenen nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerinin sırasıyla XRD analizi sonuçları sunuldu. nCSHA-10ZnO kompozitinde çinko oksit (ZnO), hidroksiapatit (HA), kalsiyum diçinko fosfat (CaZn₂(PO₄)₂) fazları gözlemlendi. nCSHA-10CIG kompozitine ait analiz sonuçları incelendiğinde ise hidroksiapatit (HA), kalsiyum sülfat (Ca₂SiO₄) dellait Ca₆Si₂O₇SiO₄(OH)₂ ve prehnit fazları Ca₂Al(Si₃AlO)(OH)₂ görüldü.



Şekil 5.6' da 760 °C' de sinterlenmiş nCSHA-10ZnO kompozitine ait ise SEM görüntüleri 5.7' de 760 °C' de nCSHA-10CIG kompozitine ait ise SEM görüntüleri verildi. Şekil 5.6' deki SEM görüntüleri sinterleme sonrası tane büyümesinin gerçekleştiğini ortaya koymuştur. 5.7' de 760 °C' de nCSHA-10CIG kompozitine ait SEM görüntüleri incelendiğinde içerisinde amorf fazın varlığına rastlandı. Bu fazın varlığı da nCSHA-10ZnO kompozitiyle mukayese edildiğinde daha zayıf mekanik özelliklere sebep olmuştur.



Şekil 5.6. 760 °C' de sinterlenmiş nCSHA-10ZnO kompozitine ait SEM görüntüleri



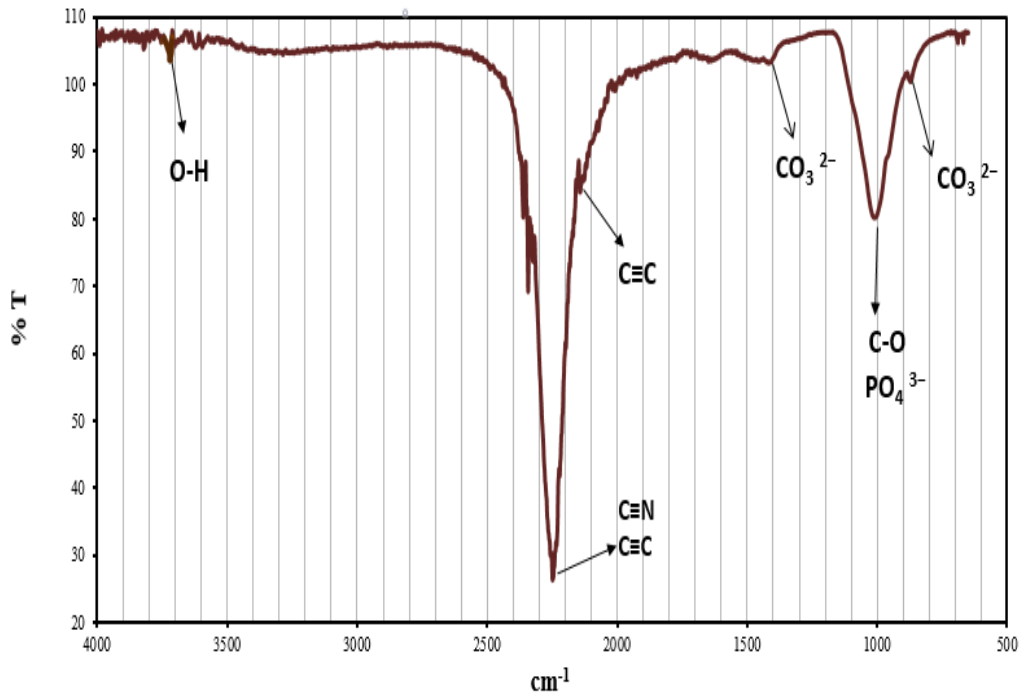
5.7. 760 °C' de sinterlenmiş nCSHA-10CIG kompozitine ait SEM görüntüleri

5.2. İn Vitro Biyoaktivite Analizlerinin Sonuçları

Bu bölümde nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerinin yapay vücut sıvısı bekletilen numunelerin in vitro biyoaktivite testleri verilmiştir. Numuneler 2 ve 4 hafta bekletildikten sonra SEM görüntüleri alınmış ve ince film FTIR analizi yapılmıştır.

5.2.1. İnce Film FTIR Analizi

Bu bölümde nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerinin yapay vücut sıvısı içerisinde bekletildikten sonra üzerinde oluşan apatit tabakasının tespit edilmesi için numunelerin kaplarında dibe çökmüş olan çökeltiyeye ince film TF-FTIR analizi yapıldı. Şekil 5.8’ de oluşan çökeltiyeye yapılan ince film TF-FTIR analizinin sonuçları verildi. O-H gerilim modunu temsil eden bir bant 3354 cm^{-1} ve titreşim modunu temsil eden bir pik 1657 cm^{-1} değerlerinde tespit edildi. Sırası ile 1041 , 598 ve 557 cm^{-1} bantları $\text{PO}_4^{3-}/\text{HPO}_4^{2-}$ gruplarının çökeltide mevcut olduğunu ortaya koydu. Karbonat grupları sırasıyla 1415 , 1452 ve 872 cm^{-1} bantlarında mevcuttur.



5.8. İnce film FTIR analizi sonucu

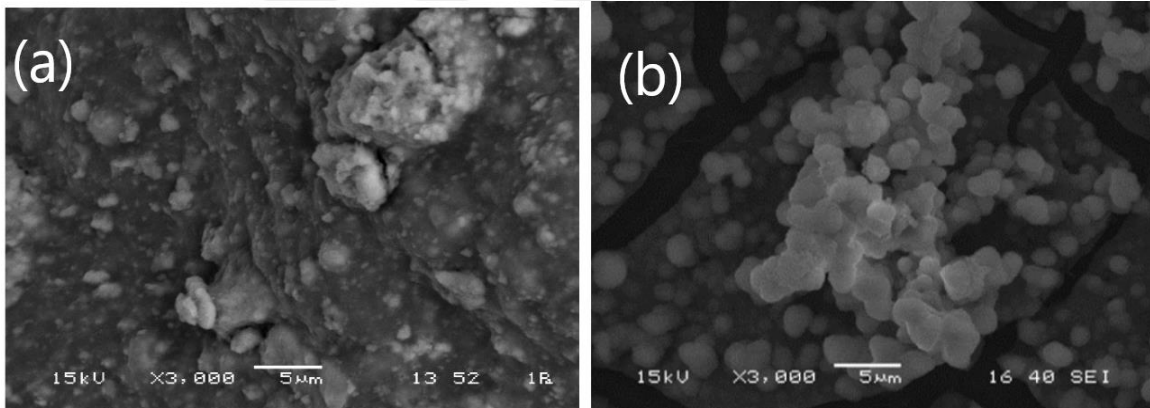
Elde edilen veriler değerlendirildiğinde YVS içerisinde mineralleşerek oluşan katının karbonatlı kalsiyum (hidroksikarbonapatit) yani “kemiğe benzer” apatit yapısı olduğu

görüldü (Kokuba ve diğ., 2006). Ayrıca sonuçlar Grencho ve ekibinin ağı. %10 nZnO katkılı nHA kompozitinin TF-FTIR sonuçları ile de örtüşmektedir (Grecho ve diğ., 2013).

5.2.2. İn vitro Biyoaktivite Testleri Sonrası Mikroyapı İncelemeleri

Bu bölümde hazırlanan nCSHA-10ZnO ve nCSHA-10CIG kompozitlerin 2 ve 4 hafta yapay vücut sıvısı içinde bekletildikten sonra yapılan SEM incelemeleri paylaşılmıştır.

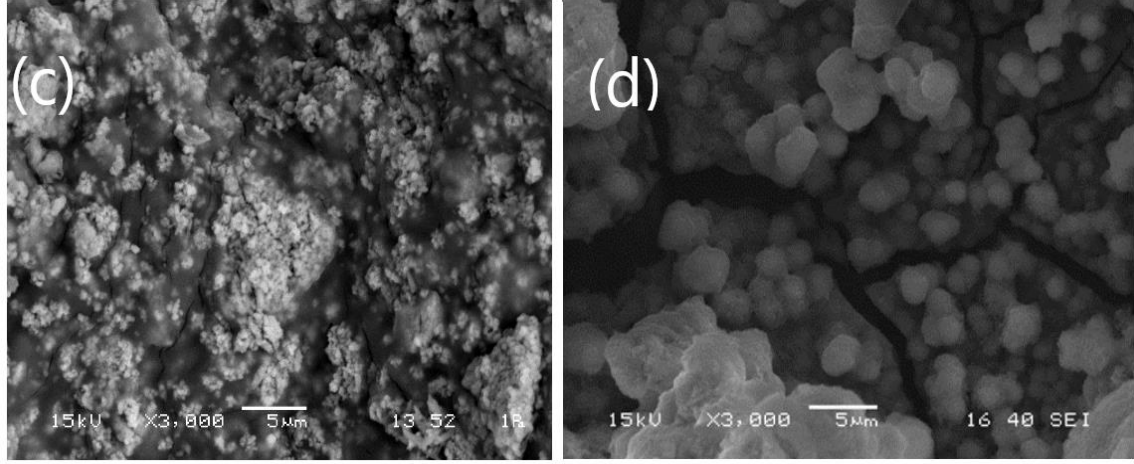
Şekil 5.9' da 2 hafta(a) ve 4 hafta(b) bekletilen nCSHA-10ZnO kompozitine ait 3000X büyütme SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntüler incelendiğinde 4 hafta (b) bekletilen kompozitte 2 hafta (a) bekletilen kompozite kıyasla oluşan hidroksi karbonda apatit tabakasının fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca 4 hafta bekletilen nCSHA-10ZnO kompozitindeki hidroksi karbonda apatit tabakasının kalınlığı 65 μm olarak ölçüldü.



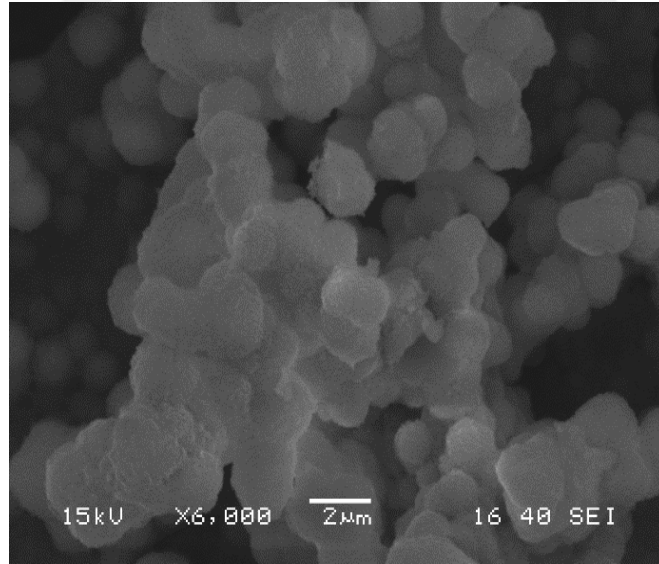
Şekil 5.9. 2 hafta (a) ve 4 hafta (b) YVS’de bekletilen nCSHA-10ZnO kompozitine ait 3000X büyütme SEM görüntüleri

Şekil 5.10’ da 2 hafta(c) ve 4 hafta(d) bekletilen nCSHA-10CIG kompozitine ait 3000X büyütme SEM görüntüleri verilmiştir. YVS’ de bekletilme süresine bağlı olarak hidroksi karbonda apatit tabakasının arttığı gözlemlenmiştir. Şekil 5.11’ de verilen YVS’de 4 hafta bekletilmiş nCSHA-10CIG kompozitine ait 6000X büyütme SEM görüntüsünde üzüm salkımı şeklinde oluşan hidroksi karbonda apatit tabakası net olarak görülmektedir. Oluşan tabakanın kalınlığı 82 μm olarak ölçüldü. Turan çalışmasında %30 nMgO ilave ettiği nano sentetik hidroksiapatit kompoziti ve %30 nNb₂O₅ ilave ettiği nano sentetik hidroksiapatit kompozitinde apatit tabakası kalınlığını sırası ile 74

μm ve $80\ \mu\text{m}$ olarak ölçmüştür(Turan, 2021). Buradan da hidroksiapatit nano kompozitlerde kullanılan katkı malzemelerinden ticari inert camın biyoaktivitede kayda değer bir artışa neden olduğu görüldü.



Şekil 5.10. 2 hafta(c) ve 4 hafta(d) YVS’de bekletilen nCSHA-10CIG kompozitine ait 3000X büyütme SEM görüntüleri



Şekil 5.11. YVS’de 4 hafta bekletilen nCSHA-10CIG kompozitine ait 6000X büyütme SEM görüntüleri

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ticari nano hidroksiapatite (nCSHA), ağı. %10 nano çinko oksit (nZnO) ve ağı. % 10 ticari nano inert cam (nCIG) katkılanarak iki ayrı kompozit üretimi gerçekleştirildi. Hazırlanan bu kompozitlerin fiziksel, mekanik, mikroyapısal ve biyoaktivite özellikleri araştırıldı.

Yapılan testler sonucunda ticari nano hidroksiapatite %10 nZnO ilavesi sonucunda üretilen kompozitin yoğunluk değeri $2,93 \text{ g/cm}^3$, basma mukavemeti değeri 127 MPa, ve Vickers mikrosertlik değeri 380 HV olarak ölçüldü. Aynı değerler %10 nCIG katkılı nano hidroksiapatit kompozitlerinde sırasıyla $2,76 \text{ g/cm}^3$, 82 MPa ve 290 HV olarak tespit edildi.

Elde edilen mekanik sonuçlar ticari nano hidroksiapatite (nCSHA), nZnO ilavesinin yoğunluk değerini artırarak mekanik özelliklerini olumlu yönde etkilediğini ortaya koydu. Ayrıca ticari nano hidroksiapatite (nCSHA), nCIG ilavesinin kompozitte camsı fazlar oluşturması sebebiyle nZnO ilaveli kompozite göre daha zayıf mekanik özellikler oluşmasına neden olduğu görüldü.

İn vitro biyoaktivite testleri için 4 hafta süresince yapay vücut sıvısında bekletilen kompozitlerin SEM görüntülerinde nZnO katkılı nCSHA' nın üzerinde oluşan apatit tabakası kalınlığı $65 \text{ }\mu\text{m}$ olarak, nCIG katkılı nCSHA' nın üzerinde oluşan apatit tabakası kalınlığı ise $82 \text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Bu sonuçlar nCSHA' ya nCIG katkısının biyoaktiviteyi olumlu yönde etkilediğini gösterdi.

Çalışmanın devamında hücre kültürü testi ve nano çinko oksit içeren kompozit için antibakteriyel aktivite testleri yapılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- Aguilar, M. R., San Román, J., (2019). *Smart Polymers and Their Applications*. Aguilar, M. R., San Román, J., (Ed), Second Edition(1), 1-11, United Kingdom: Woodhead Publishing.
- Akyıldız, E., (2014). Ticari Hidroksiapatit Esaslı Üç Bileşenli Kompozit Biyomalzemelerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 389422.
- Avcı, Ş.,(2010). Hidroksiapatitlerin Özelliklerine Sodyum Fosfat Esaslı İlavelerin Etkisi, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye, 258577.
- Ayhan, H. (2002). Biyomalzemeler. *Hacettepe Üniversitesi Bilim Teknik Dergisi*, 17, 9.
- Batra, U., Kapoor, S. (2010). Microstructural and In Vitro Characterization of Glass-Reinforced Hydroxyapatite Composites. *Biological Engineering*, 3(1), 45-50.
- Bellucci D., Sola A., Anesi A., Salvatori R., Chiarini L., Cannillo V. (2015) Bioactive Glass/Hydroxyapatite Composites: Mechanical Properties and Biological Evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, (51), 196– 205.
- Best, S.M., Porter, A.E., Thian, E.S., Huang, J.(2008). Bioceramics: Past, Present and for The Future. *Journal of The European Ceramic Society*, (28), 1319-1327.
- Bilotte, W. G.,(2000). Ceramic Biomaterials. Bronzino, J. D.,(Ed) *The Biomedical Engineering Handbook* (2). Boca Raton: CRC Pres LLC.,
- Black, J. (1992). *Biological Performance of Materials*, 2nd M. Dekker., (Ed), Inc., NewYork.
- Bobbio, A. (1970). The First Endosseous Alloplastic Implant in the History of Man, *Bull. Hist. Dent.*, 20, 1-6.
- Boch, P., Baumard, J. F. (2007). Ceramics: Materials and Processes. Boch, P., Niepce, J. C. (Ed.) *Ceramic Materials: Processes, Properties and Applications* (3)28. London: ISTE Ltd.
- Bronzino, J. D. (2000). Bronzino, J., (Ed), *Biomedical Engineering Handbook* 2 (2nd ed.) (178-180). USA: Springer Science & Business Media
- Cai, Y., Liu, Y., Yan, W., Hu, Q., Tao, J., Zhang, M., Shi, Z., Tang, R. (2007). Role of Hydroxyapatite Nanoparticle Size in Bone Cell Proliferation. *Journal of Material Chemistry*, 17, 3780-3787, 10.1039/B705129H.
- Cao, W., Hench, L.L. (1996). *Bioactive Materials*, *Ceram. Int.*, 22, 493-507.

- Carter, C.B., Norton, M.G. (2007).Glass and Glass –Ceramics.,*Ceramic Materials: Science and Engineering(VII)*, 389- 388.
- Chevalier, J., Gremillard. (2009). *Ceramics for Medical Applications: a Picture for the Next 20 Years*, J. Eur. Ceram. Soc., 29, 1245-1255.
- Çakır, A. (1995).İnsan Vücudunda Kullanılan Metalik İmplantların Dünyü ve Bugünü, 8 *th International Metallurgy and Materials Congrees*, İstanbul ,Türkiye, 6-9 Haziran.
- Çırak, Z. D., Yakıncı, D. B., (2020). Tıbbi Uygulamalarda Kullanılan Biyouyumlu Biyomalzemeler. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 8(2), 521.
- Demirkol, N., Koyun Hidroksiapatit Esaslı Kompozitlerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013, 335822.
- Dorozhkin, S. V. (2010b). Nanosized and Nanocrystalline Calcium Orthophosphates. *Acta Biomaterialia* 6, 715–734, DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.03.
- Dorozhkin, S.V.(2010a). *Bioceramics of calcium orthophosphates*, *Biomaterials*, 31(7), 1465- 1485, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.050.
- Dorozhkin, S.V.(2011). *Calcium orthophosphates*, *Biomatter*, 1(2), 121-164, DOI.10.4161/biom.18790.
- Erkan, M. (2005). Biyoaktif Seramik Katkılı Kemik Çimentosunun Mekanik Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 168525.
- Ezhaveni, S., Yuvakkumar, R., Rajkumar, M., Sundaram, N.M., Rajendran, V.(2013). Preparation and Characterization of Nano-Hydroxyapatite Nanomaterials for Liver Cancer Cell Treatment. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, (13), 1631-1638.
- Fan J. C., Sreekanth K. M., Xie Z., Chang S. L., Rao K. V. (2013). p-Type ZnO materials: Theory, growth, properties and devices. *Progress in Materials Science*, 58(6), 874-985.
- Farid S.B.H.,(2019). Structure, Microstructure, and Properties of Bioceramics, Farid, S. B. H.,(Ed.), *Bioceramics: For Materials Science and Engineering*, (39-76). Iraq: Woodhead Publishing.
- Gómez-Mascaraque, L. G., Palao-Suay, R. (2019).*Smart Polymers and their applications*. Aguilar, M. R., San Román, J., (Ed), Second Edition(14), 481-531, United Kingdoms: Woodhead Publishing.

- Grenho L., Monteiro FJ., Pia Ferraz M. (2013). *In Vitro Analysis of The Antibacterial Effect of Nanohydroxyapatite-ZnO Composites*. J Biomed Mater Res A, 102(10), 3726-3733. DOI:10.1002/JBM.A.35042
- Grotjohann, T., Testa, I., Reuss, M. (2012). *rsEGFP2 Enables Fast RESOLFT Nanoscopy of Living Cells*. Elife, 1, 00248
- Gupta, A., Avci, P., Sadasivam, M. (2013). Shining Light on Nanotechnology to Help Repair and Regeneration. *Biotechnol Adv*, 31, 607–631.
- Gümüşderelioğlu, M. (2002). Biyomalzemeler. *Bilim ve Teknik Dergisi*, TÜBİTAK, Temmuz Özel Sayısı.
- Gümüşderelioğlu, M. (2002). Yeni Ufuklara: Biyomalzemeler, *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi Eki*, Ankara
- Gündüz O., Göde C., Ahmad Z., Gökçe H., Yetmez M., Kalkandelen C., Şahin Y.M., Oktar F.N. (2014). Preparation and Evaluation of Cerium Oxide-Bovine Hydroxyapatite Composites for Biomedical Engineering Applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 35, 70– 76.
- Gündüz O., Erkan EM, Dağlılar S, Salman S, Agathopoulos S. (2008). *Composites of bovine hydroxyapatite (BHA) and ZnO*. Journal of Materials Science, (43)8: 2536-40, 10.1007/s10853-008-2497-1.
- Güngör, F.E., Karasu, B., (2020). Biyo–Seramik Bileşimine Silisyum Katkısının Osteokondüktif ve Osteoindüktif Özelliklere Etkisi, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik*, 7(2), 724-742.
- Gür, A. K., Taşkın, M. (2004). *Metalik Malzemeler Ve Biyoyum. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 106-113.
- Gürdal, H. (2022). Biyomedikal Uygulamalar İçin Kobalt/ Bor Eş Katkılı 45s Biyocamin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Karabük Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, 732304.
- Gürmen, S., Stopic, S., Friedrich, B. (2006). Synthesis of Nanosized Spherical Cobalt Powder by Ultrasonic Spray Pyrolysis. *Materials Research Bulletin*, 41, 1882-1890.
- Güven, Ş. Y. (2010). Ortopedik Malzemelerin Biyoyumlulukları Ve Mekanik Özelliklerine Göre Seçimi, *In 2nd National Design and Manufacturing Congress*, Balıkesir, 2010.
- Güven, Ş.Y. (2014). Biyoyumluluk ve Biyomalzemeleri Seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2(3), 303-311.

- Hall, D.A., Wang, S.X., Murmann, B., Gaster, R.S. (2010). Portable Biomarker Detection with Magnetic Nanotags. *Conf Proc (Midwest Symp Circuits Syst)*, 1779–1782.
- Hench, L. L. (1993). Introduction. Hench, L.,(Ed.), Wilson. J, *An Introduction To Bioceramics* (2nd ed) (1-25). Florida: World Scientific.
- Hench, L. L. (1996). Clinical Performance of Skeletal Prostheses. Wilson, (Ed.), *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery* (276). London: Chapman and Hall.
- Hench, L. L., Splinter, R. J., Allen, W.C., Greenlee, T.K. (1971) , *Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials*, , J. Biomed. Mater. Res., 5, 117-141.
- Hoskins, C., Min, Y., Gueorguieva, M. (2012). Hybrid Gold-İron Oxide Nanoparticles as A Multifunctional Platform for Biomedical Application. *J Nanobiotechnol*, 10, 27.
- Jones L.C., Timmie Topoleski, L.D., Tsao A. K.(2017). Biomaterials in Orthopaedic Implants, Friis E., (Ed.), *Mechanical Testing of Orthopaedic Implants*(17-32). India: Woodhead Publishing.
- Karakaya, C.(2018). Stronsiyum Katkısının Biyocam Doku İskelesinin Özelliklerine Olan Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye, 517516.
- Karimzadeh, A., Ayatollahi, M.R., Bushroa, A.R., Herliansyah, M.K. (2014). Effect of Sintering Temperature on Mechanical and Tribological Properties of Hydroxyapatite Measured by Nanoindentation and Nanoscratch Experiments, *Ceramics International*, (40) 9159-9164.
- Kaur. M., Singh K. (2019). *Review on Titanium and Titanium Based Alloys as Biomaterials For Orthopaedic Applications*, Materials Science and Engineering, 102, 844-862. DOI:10.1016/j.msec.2019.04.064.
- Kaygılı, O. (2011). Sol Jel Metodu ile Üretilen Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Mikroyapı ve Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 287085 .
- Keskin, A.O. (2000). Hidroksiapatit Seramiklerinin Mekanik Özelliklerinin Zirkonya İlavesi İle Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 101118.
- Kıyıcı, İ.A. (2011). Plazma Püskürtme Yöntemiyle Üretilen Hidroksiapatit Cam Kompozit Kaplamaların Karakterizasyonu.Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 290316.

- Köseoğlu, N.C. (2009). Hidroksiapatit/ Biyoaktif Cam İnce Filmlerinin Üretilmesi ve in vitro Davranışlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze,Türkiye, 245273 .
- Krishna Samanta S., Chanda A.(2018). Study on the Structure and Properties of Crystalline Pure and Doped β -Tri Calcium Phosphate Ceramics, *Materials Today: Proceedings*, 5(1), 2330–2338.
- Kokubo, T. and Takadama, H. (2006). How Useful is SBF in Predicting in Vivo Bone Bioactivity Biomaterials, 27, 2907-2915.
- Kumar, S., Nehra M., Kedia D., Dilbaghi N., Tankeshwar K., Kim K.H. (2020). *Nanotechnology-based Biomaterials for Orthopaedic Applications: Recent Advances and Future Prospects*, *Materials Science and Engineering: C*, 106, 110154, DOI:10.1016/j.msec.2019.110154.
- Lin D.Y., Wang X.X. (2011). A Novel Method to Synthesize Hydroxyapatite Coating with Hierarchical Structure. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 82(2), 637-640.
- Liu, D.M., Troczynski, T., Tseng, W.J. (2001). Water Based Sol-Gel Synthesis of Hydroxyapatite: Process Development, *Biomaterials*, (22). 1721-1730.
- Lopera, A.A., Montoya, A., Vélez, I.D., Robledo, S.M., Garcia, C.P. (2018). Synthesis Of Calcium Phosphate Nanostructures By Combustion In Solution As A Potential Encapsulant System of Drugs with Photodynamic Properties for The Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, (21), 138-146.
- Lopera, A.A., Montoya, A., Vélez, I.D., Robledo, S.M., Garcia, C.P. (2018). Synthesis Of Calcium Phosphate Nanostructures By Combustion In Solution As A Potential Encapsulant System of Drugs with Photodynamic Properties for The Treatment of Cutaneous Leishmaniasis, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, (21), 138-146.
- Lutišanová, G., Kuzielová, E., Palou, M. T., Kozankova, J. (2011). Static and dynamic in vitro test of bioactivity of glass ceramics. *Ceramics–Silikáty*, 55(2), 106-113.
- Macchetta, A., Turner, I.G., Bowen, C.R. (2009). Fabrication of HA/TCP Scaffolds with a Graded and Porous Structure Using a Camphene-Based Freeze-Casting Method, *Acta Biomaterialia*, (5), 1319-1327.
- Mahyudin. F., Widhiyanto L., Hermawan H.(2016). A Perspective from an Emerging Country Biomaterials in orthopaedics. Mahyudin F, Hermawan H.,(Ed), *Biomaterials and Medical Devices*(161-181), Cambridge: Springer.
- Maitz, M. F. (2015) Applications of Synthetic Polymers In Clinical Medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1 (3), 161-176.

- Mala R., Ruby Celsia, A. S. (2018). 8.Bioceramics İn Orthopaedics: A review. Thomas S., Balakrishnan P., Sreekala M.S., (Ed). *Fundamental Biomaterials: Ceramics*(2) (195-221). India: Woodhead Publishing.
- Manicone, P.F., Iometti, P.R., Rafaelli, L. (2007). An Overview of Zirconia Ceramics: Basic Properties and Clinical Applications, *Journal Dentistry*, (35), 819-826.
- Mende, L.S. ve Driscoll, J.L.M., (2007). ZnO-nanostructures, defects and device. *Materials Today*, 10, 40-48.
- Muhaffel, F. (2010). Mikro Ark Yöntemiyle Titanyum Esaslı İmplantların Yüzey Özelliklerinin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 292203.
- Naik K. S.(2019). Advanced bioceramics, Meena S.A.,(Ed.), *Advances in Biological Science Research*, (411–417). India: Akademik Press.
- Narushima. T., (2019). New Generation Metallic Biomaterials. Niinomi M.,(Ed), *Metals for Biomedical Devices*, (2nd) (495-521), India:Woodhead Publishing.
- Oktay, Y. Ti6Al4V/Ti6Al7Nb Alaşımlarının Grafen Katkılı Hidroksiapatit Biyomalzeme ile Kaplanması, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, Türkiye, 632572.
- Padmanabhan, S. K., Balakrishnan, A., Chu, M.C., Lee, Y.J., Kim, T.N., Cho, S.J., 2009, Sol-gel synthesis and characterization of hydroxyapatite nanorods, *Particuology*, (7), 466-470.
- Paital, S.R., Dahotre, N.B., (2009). Calcium Phosphate Coatings For Bioimplant Applications: Materials, Performance Factors, and Methodologies. *Materials Science And Engineering*, 66(1-3), 1-70.
- Pantano, C.G., Clark, A.E., Hench, L. L. (1974). *Multilayer Corrosion Films on Bioglass Surfaces*, J. Am. Ceram. Soc., 57, 412-413.
- Park, J.B., Kon Kim, Y. (2000). Metallic Biomaterials. Joseph D. Bronzino (Ed.), *The Biomedical Engineering Handbook* (2nd ed) , Boca Raton, FL, CRC Press LLC.
- Pasinli A. (2004b). Hidroksiapatit Biyoseramiklerin Biyomedikal Uygulamaları, Doktora Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 149969.
- Pasinli, A. (2004a). *Biyomedikal Alanda Kullanılan Malzemeler. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, (4), 25-34.
- Pasinli, A., Aksoy, R. S. (2010). Yapay Kemik Uygulamaları İçin Hidroksiapatit. *Biyoteknoloji Elektronik Dergisi*, 1(1), 41-51.
- Prezas, P.R., Melo, B.M.G., Costa, L.C., Valente, M.A., Lança, M.C., Ventura, J.M.G., Pinto, L.F.V., Graça, M.P.F.(2017). TSDC and Impedance Spectroscopy

Measurements on Hydroxyapatite, B-Tricalcium Phosphate and Hydroxyapatite/B-Tricalcium Phosphate Biphasic Bioceramics, *Applied Surface Science*, (424), 28-38.

- Roether, J. A., Deb, S.(2004). The Effect of Surface Treatment of Hydroxyapatite on the Properties of a Bioactive Bone Cement, *J Mater Sci Mater Med*, 15(4), 413-418.
- Shanmugam K., Sahadevan R.(2018) Bioceramics An Introductory Overview. Thomas S., Balakrishnan P., Sreekala M.S.,(Ed.), *Fundamental Biomaterials: Ceramics*,2(1-46). India: Woodhead Publishing.
- Shi, D. (2006). Bioactivity of Hydroxyapatite. Shi, D.,(Ed.) *Introduction to Biomaterials*, 1(74-84). China: Tsinghua University Press; London: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- Silva, V.V., Lameiras, F.S., and Domingues, R.Z. (2001). Microstructural and Mechanical Study of Zirconia-Hydroxyapatite (ZH) Composite Ceramics for Biomedical Applications. *Composites Science and Technology*, 61,301-310.
- Simon, V., Lazăr, D., Turcu, L.V.F., Mocuta, H., Magyari, K., Prinz, M., Neumann, M. and Simon, S. (2009). Atomic Environment in Sol-Gel Derived Nanocrystalline Hydroxyapatite, *Mat. Sci. Eng. B*, (165), 247-251.
- Sönmez, S.(2011). Biyoseramik Kaplamanın MA8M ve AA6061-T4 Alaşımlarında Korozyon Direncine Etkisi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elâzığ, Türkiye, 287063.
- Šupová, M.(2015). Substituted Hydroxyapatites for Biomedical Applications. *A review, Ceramics International*, (41), 9203-9231.
- Sygnatowicz, M., Tiwari, A. (2009). Controlled Synthesis Of Hydroxyapatite-Based Coatings For Biomedical Application. *Materials Science And Engineering: C*, 29(3), 1071-1076.
- Tan C.Y., Yaghoubi A., Ramesh S., Adzila S., Purbolaksono J., Hassan M.A., Kutty M.G. (2013). Sintering and Mechanical Properties of MgO-doped Nanocrystalline Hydroxyapatite, *Ceramics International*, 39(8), 8979– 8983.
- Turan, M. (2020). Seramik Oksit Katkılı Nano Sentetik Hidroksiapatit Kompozitlerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, Türkiye, 629702.
- Türköz, M. B., Erdem, Ü. (2019). *Katkısız ve Gümüş Katkılı Hidroksiapatitin Fiziksel ve Kimyasal Karakterizasyonu*. Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi, 11(2), 643- 656, 10.29137/umagd.539364.
- Ulcay, Y., Akyol, M., ve Gemci, R. (2002). Polimer Esaslı Lif Takviyeli Kompozit Malzemelerin Arabirim Mukavemeti Üzerine Farklı Kür Metotlarının Etkisinin İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi*, 7(1), 93-116.

- URL-1:<https://ocw.mit.edu/courses/materials-science-and-engineering/3-051j-materials-for-biomedical-applications-spring-2006/lecture-notes/lecture1.pdf>,(Ziyaret Tarihi: 28.Aralık.2021).
- Wang, J., Zhu, Y., Wang, M., Liu, D., Chen, X., Zhu, X., Yang, X., Zhang, K., Fan, Y., Zhang, X. (2018). Fabrication and Preliminary Biological Evaluation of a Highly Porous Biphasic Calcium Phosphate Scaffold with Nano-Hydroxyapatite Surface Coating, *Ceramics International*, (44), 1304-1311.
- Webster T. J. (2001). Nanophase Ceramics: The Future Orthopedic and Dental İmplant Material, *Advances in Chemical Engineering*, 27, 125–166.
- Wong, J. Y., Bronzino, J. D. (2007). Biomaterials, Joyce, Y.,(Ed.), *Biomaterials*(1)(1-57). United States of America: CRC Press.
- Yamanoglu, R., Karayünlü Bozbaş, S., Kolaylı, F., Erkan, S., Uzuner, H., Muratal, O.,Yavuz, H. İ.(2020). Toz Metalurjisi İle Biyomedikal Ti5ag Alaşımının Üretimi. *EJONS International Journal of Mathematic, Engineering and Natural Sciences*, 4(15).
- Yang, L. (2015). Orthopedic Nanoceramics, Yang L., (Ed.), *Nanotechnology - Enhanced Orthopedic Materials* (49–75). Sawstovn: Woodhead Publishing.
- Yazıcı, T. (2003). Plazma Sprey Yöntemiyle Üretilmiş Biyocam Kaplamaların Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, 142603.
- Yelten, A. (2010). Sol-Jel Yöntemi ile Üretilmiş Alümina-Bovine Hidroksiapatit (Bha) Kompozitlerinin Özellikleri ve Karakterizasyonu, İstanbul Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 282640.
- Yianni, J. P., 1995, "Making PVC More Biocompatible", *Medical Devices Technology*, 6(7), 20-29.
- Zhang, J., Iwasa, M., Kotobuki, N., Tanaka, T., Hirose, M., Ohgushi, H., Jiang, D. (2006). *Fabrication of Hydroxyapatite-Zirconia Composites for Orthopedic Applications*. J. Am. Ceram. Soc., (89), 11, 3348-3355.
- Zhang, X., Zhang, Z., Wu, W., Yang, J., Yang, Q. (2021). Preparation And Characterization of Chitosan/Nano-Zno Composite Film With Antimicrobial Activity. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 44(6), 1193-1199.
- Zindani. D., Kumar K., Paulo Davim, J.,(2019). Metallic Biomaterials. Davim J.P., (Ed), *Mechanical Behaviour of Biomaterials*, (83–99), United Kingdom: Woodhead Publishing.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Yıldırım B., Demirkol N., Investigation Of Nano Hydroxyapatite Composite Doped With Nano Zinc Oxide İn Terms Of Bioactivity And Mechanical Properties (2022). *2 nd International Symposium on Light Alloys and Composite Materials (UHAKS'22)*, 31 March - 02 April (Special Issue), Karabük, Turkey.

Yıldırım B., Demirkol N., Mechanical, Microstructural and Bioactivity Properties of Nano Hydroxyapatite-Nano Zinc Oxide and Nano Hydroxyapatite-Nano Commercial Inert Glass Composites, *XI. Uluslararası Katılımlı Seramik Kongresi*, Poster Presentation, 2022 Afyonkarahisar, Türkiye.

Yıldırım B., Demirkol N., Influence Of Nanometric Zinc Oxide And Commercial Inert Glass Additions On The Mechanical And Bioactivity Properties Of Nano Hydroxyapatite Biocomposites (2022), *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices – AdvNanoBioM&D*, 6(4), 694-699.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Adıyaman'da tamamladı. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nden 2019 yılında mezun oldu. 2020 Şubat ayında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2023 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı.

